

Der Verlauf der experimentellen Infektion
mit *Listeria monocytogenes*
bei der weißen Maus
Ein Beitrag zur Pathogenese der Listeriose

Ulrich Laymann

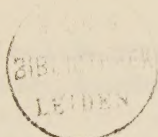
Aus der Bayerischen Landesanstalt für Tierseuchenbekämpfung
in Schleißheim

Direktor: Professor Dr. Hans Schellner

Vorgelegt vom Institut für Tierhygiene der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. Adolf Meyn

DER VERLAUF DER EXPERIMENTELLEN INFEKTION MIT LISTERIA
MONOCYTOGENES BEI DER WEISSEN MAUS
EIN BEITRAG ZUR PATHOGENESE DER LISTERIOSE



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig Maximilians-Universität
München

von
Ulrich Laymann
aus
Attendorn in Westfalen

1959

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. K. Zipf
Referent: Professor Dr. A. Meyn

Tag der Promotion: 27. Februar 1959

Meiner lieben Mutter
und dem Andenken
meines Vaters in Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Literatur	2
I. Der Erreger der Listeriose	2
1. Systematik	2
2. Morphologie und kulturelle Eigenschaften	2
3. Biochemische Eigenschaften	6
4. Serologische Eigenschaften	6
5. Bakteriologische Differential-Diagnose	7
II. Die Listeriose bei unseren Haustieren und beim Menschen	9
III. Die Pathogenese der Listeriose	14
IV. Veränderungen des weißen Blutbildes im Verlauf von Infektionen insbesondere mit <i>Listeria monocytogenes</i>	26
V. Darstellung der normalen Leukozytenverhältnisse bei der weißen Maus	30
C. Eigene Untersuchungen	32
I. Material und Technik	32
II. Versuchsanordnung	36
III. Versuche und Versuchsergebnisse	37
1. Versuch I	37
a) Versuchsanordnung	37
b) Versuchsergebnisse	39
c) Diskussion	58
2. Versuch II	64
a) Versuchsanordnung	64
b) Versuchsergebnisse	64
c) Diskussion	84
3. Versuch III; Kontrolle zu Versuch I und II	89
a) Versuchsanordnung	89
b) Versuchsergebnisse	90
c) Diskussion	94

	Seite
4. Versuch IV	95
a) Versuchsanordnung	95
b) Versuchsergebnisse	96
c) Diskussion	111
5. Versuch V	116
a) Versuchsanordnung	116
b) Zusammenfassung der Versuchsergebnisse	116
c) Diskussion	119
6. Versuche VI und VII	120
a) Versuchsanordnung	120
b) Versuchsergebnisse von Versuch VI	120
c) Versuchsergebnisse von Versuch VII	122
d) Diskussion zu Versuch VI und VII	124
7. Versuche VIII und IX	125
a) Versuchsanordnung	125
b) Versuchsergebnisse von Versuch VIII	126
c) Versuchsergebnisse von Versuch IX	134
d) Diskussion zu Versuch VIII und IX	134
8. Versuche X, XI, XII	135
a) Versuchsanordnung	135
b) Versuchsergebnisse von Versuch X	136
c) Versuchsergebnisse von Versuch XI	136
d) Versuchsergebnisse von Versuch XII	137
e) Diskussion zu Versuch X, XI, XII	137
D. Abschließende Besprechung	139
E. Zusammenfassung	151
F. Literaturverzeichnis	154
Lebenslauf	163

A. E I N L E I T U N G

In den letzten Jahren wurde der Listeriose, einer durch *Listeria monocytogenes* verursachten Infektionskrankheit des Menschen und der Tiere, sowohl von veterinär- wie humanmedizinischer Seite steigende Beachtung entgegengebracht.

Dennoch sind unsere Kenntnisse, vor allem was die Epidemiologie, Epizootologie und Pathogenese dieser "modernen" Zoo-Anthroponose angeht, die, ähnlich der Toxoplasmosen, neben die weitgehend erforschten und in ihrer Bedeutung richtig eingeordneten "alten" Zoo-Anthroponosen wie Salmonellosen, Brucellosen, Leptospirosen oder Tularämie getreten ist, noch recht lückenhaft.

Fortschritte wurden nur in der kulturellen Isolierungstechnik und in der serologischen Typendiagnostik erzielt (74).

Das außerordentlich vielfältige klinische Bild dieser Erkrankung läßt eine sichere Diagnose nur auf Grund der bakteriologischen Untersuchung zu, deren Schwierigkeit aus der Tatsache hervorgeht, daß in der Vergangenheit allein in der Humanmedizin eine große Zahl von Erkrankungsfällen, die auf *Listeria*-Infektion beruhten, nicht richtig erkannt wurde (84).

Mit dem mir von Herrn Professor Dr. Schellner genannten Arbeitsthema, den Infektionsverlauf mit *Listeria monocytogenes* bei der weißen Maus zu verfolgen, war die Aufgabe gegeben, Aufschlüsse über die Pathogenese dieser Erkrankung zu erlangen. Zugleich sollte durch Beobachtung und Darstellung des Infektionsverlaufes bei diesem gebräuchlichen Laboratoriumstier zu einer Vereinfachung und größeren Sicherheit der Listeriose-Diagnostik beigetragen werden, obschon nach bisherigen Untersuchungen der Erregernachweis sicherer durch Anzüchten auf künstlichen Nährböden als durch Verimpfung von Untersuchungsmaterial auf weiße Mäuse gelingt (62).

B. L I T E R A T U R

Die in der Welt weit verbreitete, umfangreiche Listeriose-Literatur wurde bereits von Seeliger-Bonn (84) in einer Monographie zusammengefaßt und kritisch gewertet. Mein Literaturstudium konnte sich daher auf die Themastellung beschränken.

I. DER ERREGER DER LISTERIOSE

1. Systematik:

Nach Bergey's Manual of Determinative Bacteriology (10) wird *Listeria monocytogenes* im bakteriologischen System wie folgt eingereiht:

Klasse: Schizomycetes Naegeli (1857)

Ordnung: Eubacteriales Buchanan

Unterordnung: Eubacteriinae Breed, Murray et Hitchens

1. Familie: Corynebacteriaceae Lehmann et Neumann

2. Gattung: *Listeria* Pirie

Art: *Listeria monocytogenes* Pirie

2. Morphologie und kulturelle Eigenschaften

Listeria monocytogenes zeigt nicht nur in der Form pleomorphen Charakter (17), sondern unterliegt auch in der Kolonie einer vielfältigen Dissoziation (42).

In jungen Kulturen findet man vorwiegend kokkoide Keime von 0,5 μ Breite und 1 - 2 μ Länge. Bei eingeschränkten Vermehrungsbedingungen (z. B. in gewöhnlicher Nährbouillon bei + 4⁰ C) tritt diese Eigenschaft am deutlichsten hervor (42).

In ganz jungen, etwa drei Stunden alten Kulturen werden vornehmlich Stäbchenformen angetroffen (84). Wird die Bebrütung einige Tage fortgesetzt, so findet man vereinzelt, beim Übergang in die Rauform fast ausschließlich fädige Gebilde, die 50 - 200 μ lang werden können (85), welche auch unter der Einwirkung von Antibiotica wie Chloromycetin und Terramycin gesehen werden (63). Von tschechischen Forschern sind auch L-Formen beobachtet worden (91).

Färberisch verhalten sich junge Kulturen ausnahmslos grampositiv (84), eine Eigenschaft, die nach zwei- bis fünftägiger Bebrütung in deutliche Gramlabilität und bei längerer Bebrütung auch in gramnegatives Verhalten übergehen kann (42). Traubenzuckerhaltige Medien (84) und Bebrütungstemperaturen um + 4⁰ C

fördern die Gramfestigkeit.

Zur Darstellung der Keime werden die Giemsa-, die Leishman- und die Gram-färbung empfohlen (84), wobei letztere alle anderen an Aussage-wert übertrifft (42).

Listerien sind nicht säurefest, sie sind kapsellos und asporogen (57); ihre Fähigkeit, sich mit Hilfe von meist vier peritrich angeordneten Geißeln zu bewegen, gehört zu ihren wichtigsten morphologischen Eigenschaften, die bei den meisten Stämmen bei Bebrütungstemperaturen um + 20° C am deutlichsten auftritt (84).

Die Bewegungen der einzelnen Keime sind charakteristisch taumelnd rotierend und werden am besten im hängenden Tropfen im Phasenkontrast- oder Dunkelfeldmikroskop aus gewöhnlicher Bouillon, die 24 - 48 Stunden bei Zimmertemperatur bebrütet wurde, sichtbar (42). Der Nachweis der Beweglichkeit erfolgt am vorteilhaftesten im halbfesten Schwärmagar im U-Röhrchen nach Vahlne (84). Die Keime trüben den Agar im Verlauf von ein bis zwei Tagen und erscheinen dann an der Oberfläche des anderen Schenkels. Etwa 3 - 6 mm unter der Oberfläche der Agarsäule, der Zone vermindelter Aerobie, zeigen sie einen charakteristischen Teller (84).

Listerien gedeihen am besten in einem Gasmisch, in dem die normale O₂-Spannung vermindert ist (60); sie gehören zu den mikroaerophilen oder auch carbodioxiphilen Keimen (84).

Die Ernährungsansprüche von *Listeria monocytogenes* können als gering bezeichnet werden: Eine gewöhnliche Fleischwasser-Pepton-Bouillon enthält alle zum Wachstum notwendigen Substanzen (84).

Ein PH-Wert von 9,6 wird noch ertragen - eine für die Selektivzüchtung verwertbare Eigenschaft (6) - sinkt er aber unter 5,6, so sterben die Keime oft ab (84).

Flüssige Nährböden, die einen spaltbaren Zucker enthalten, werden rasch und gleichmäßig getrübt; nach mehreren Tagen aber lagern sich die Keime als knopfartig festsitzender Bodensatz ab, der beim Aufschütteln eine diagnostisch verwertbare Spirale bildet (60).

Auf einfachem Nähragar entwickeln sich kleine, tautropfenähnliche Kolonien von 0,2 - 0,4 mm Durchmesser mit irisierendem Aussehen. Auf Traubenzuckeragar werden sie beträchtlich größer und es entströmt ihnen ein Geruch, der an Sauer- oder Buttermilch erinnert (84). Von großer Bedeutung für ihre Erkennung ist die von Henry (44) entdeckte Eigenschaft, kräftig gekörnt und in graugrüner Farbe aufzuleuchten, wenn sie mit einem im Winkel von 45°

durchfallenden Licht von unten angestrahlt werden. Bei kaliumtellurithaltigen Nährmedien erscheinen sie schwarz und zeigen nur am Rand die typische Grünfärbung. Nach Gray und Mitarbeitern (33) können sie so leicht aus stark verunreinigtem Material herausgefunden werden.

Folgende Koloniefornien sind bekannt:

a) Die Glattform (S-Form)

Diese wächst meist nach Isolation von *Listeria monocytogenes* aus pathologischem Material. Die runde Kolonie mit glattem Rand sieht nach drei Tagen opak und ziemlich weiß aus und hat eine spiegelnd glänzende Oberfläche. Sie ist von butterweicher Konsistenz und kann auf Blutagar bei Zimmertemperatur nach mehreren Tagen bis zu 6 mm groß werden. Auf der Blutplatte zeigt sie eine starke Beta-Hämolyse, eine Eigenschaft, die allen *Listeria*-Stämmen zukommt und durch ein filtrierbares Hämolysin verursacht wird. Die Blutplatte ist aus diesem Grunde sehr geeignet, *Listerien* von ähnlichen, nicht hämolysierenden Keimen abzugrenzen (84).

b) Die Kulturvariante der reinen S-Form

Diese ist meist bei Laboratoriumsstämmen zu finden. Der Kolonie-Rand ist nicht mehr ganz glatt sondern leicht gewellt mit angedeuteter Radiärstreifung der Randzone. Nach zwei- bis dreitägiger Bebrütung erscheint die Kolonie durchsichtiger als die der S-Form. Sie zeigt Knopfbildung mit zentraler Delle, die bei der S-Form nur angedeutet sind und geringere Hämolyse. Auch ihre Konsistenz ist butterweich, doch neigt sie zeitweilig zur Spontanagglutinabilität (84).

c) Die Rauhform

Sie entsteht im allgemeinen nach wechselnd langer Züchtung unter dem Einfluß künstlicher Laboratoriumsbedingungen, zeigt das für Rauhformen charakteristische Koloniebild und ist nur noch zu angedeuteter Hämolyse fähig. Ihre Konsistenz ist bröcklig hart, sie läßt sich schwer verreiben und agglutiniert im allgemeinen spontan. In Bouillon überimpft trübt sie diese nicht mehr gleichmäßig, sondern bildet ein Häutchen und ein körniges Sediment (84).

Die beschriebenen Dissoziationsvorgänge verlaufen nach den Erfahrungen See-
ligers nie rückläufig.

Auch Mischformen sind möglich, die kulturell zwar rauh erscheinen, aber bei Aussaat sich doch mit Glattformen vermischt erweisen. Daneben gibt es noch eine Anzahl von Intermediärformen, die Zwischenstadien darstellen (84).

Auf folgenden Nährmedien findet kein Wachstum statt: Simmons' Citrat-Agar, Endo-, Leifson- oder Wilson-Blair-Agar. Wichtig für die Selektivzüchtung ist die Fähigkeit der meisten Stämme bei Kochsalzkonzentrationen von 10 % und bei Tellurkonzentrationen bis zu 0,1 % zu wachsen (84).

Die Temperatur hat wesentlichen Einfluß auf verschiedene Eigenschaften der Keime. Die beste Wachstumstemperatur liegt zwischen $+20^{\circ}\text{C}$ und $+30^{\circ}\text{C}$, wobei Temperaturen um $+20^{\circ}\text{C}$ der physiologischen Entwicklung der Keime zuträglicher sind als die Körpertemperatur. Dies ist auch daran erkennbar, daß die Hemmwirkung der Sulfonamide bei $+37^{\circ}\text{C}$ stärker ist als bei $+20^{\circ}\text{C}$ (84).

Von großer Bedeutung für die praktische Diagnostik ist die von Gray und Mitarbeitern festgestellte Vermehrungsfähigkeit um $+4^{\circ}\text{C}$. Gray sagt über diese Eigentümlichkeit der Listerien unter anderem folgendes: "Normalerweise wird angenommen, daß *Listeria monocytogenes* auf den meisten künstlichen Nährmedien ganz gut wächst. Das ist sowohl richtig wie falsch. Man sollte sagen, wenn Listerien wachsen, dann wachsen sie gut, aber die meisten unter uns haben erfahren, daß oft Anfangskulturen von verdächtigem Material ohne erkennbares Wachstum bleiben. Wenn aber eine Suspension dieses Materials mehrere Wochen lang kühl gelagert wurde, werden viele von diesen Kulturen positiv. Wir wissen noch nicht, was diese Kühlagerung bedeutet, aber es scheint tatsächlich mehr zu sein als nur ein Wachstum bei $+4^{\circ}\text{C}$ " (28).

An anderer Stelle führt Gray aus: "Es ist bekannt, daß *Listeria monocytogenes* langsam bei $+4^{\circ}\text{C}$ wächst, aber zeitweilig erfolgt das Anwachsen der Koloniezahlen derartig rasch, daß es unwahrscheinlich ist, daß dieses Anwachsen auf einer bloßen Multiplikation beruht. Es mag sein, daß bestimmte chemische und fermentative Veränderungen ebenso eine Rolle spielen. Dies ist zu vermuten auf Grund der Entdeckungen von Smith et al. (87), die beobachteten, wenn Kaninchenmilzkulturen mit *Listeria monocytogenes* infiziert wurden, daß das Bakterium wieder leicht herausgezüchtet werden konnte, wenn es mit dem Gewebe 24 Stunden oder weniger Kontakt gehabt hatte. Nach 48 Stunden jedoch, obwohl die charakteristisch taumelnden Bewegungen von *Listeria monocytogenes* im Phasenkontrastmikroskop dargestellt werden konnten, wuchs das Bakterium nicht mehr auf künstlichen Nährböden. Wenn aber die gleichen Präparate vier oder mehr Tage kühl gelagert wurden, wuchsen die Bakterien sehr zahlreich" (33).

3. Biochemische Eigenschaften

Listeria monocytogenes ist biochemisch wenig aktiv. Es wird kein Indol, Ammoniak oder Schwefelwasserstoff gebildet, die Nitratreduktion fehlt, Harnstoff wird nicht angegriffen, auch verflüssigt sie nicht Gelatine und koagulierte Serum (84).

Das Wachstum im Gelatinestich - einfache Nährgelatine ohne Traubenzucker - erfolgt typisch und ist daher von differentialdiagnostischer Bedeutung: Listerien erscheinen auch nach wochenlanger Fortzüchtung nur als feiner Stich ohne Auswüchse, während die nahverwandten Rotlaufkeime regelmäßig "Gläserbürstenwachstum" zeigen (84).

Die Zuckerspaltung wird nachgewiesen in Medien mit Fleischextrakt-Pepton-Grundlage und Bromkresolpurpur als Säure-Basen-Indikator in 1 %iger Zuckerslösung. Die Zuckerspaltung sei durch folgendes Schema angegeben (84).

Starke Säuerung in 24 - 72 Std.:	Verzögerte Säure- bildung:	Keine Säure- bildung:
Dextrose	Saccharose	Mannitol
Maltose	Glyzerin	Laktose (Teil der Stämme)
d - Lävulose	Sorbitol	
Salicin	Xylose (unregelmäßig)	Dulcitol
Äsculin		Stärke
Dextrin	Melezitose (Teil der Stämme)	Adonitol
Trehalose		Inositol
Rhamnose	Laktose (Teil der Stämme)	Arabinose
Melezitose (Teil der Stämme)		Raffinose
		Inulin
		Melezitose (Teil der Stämme)

4. Serologische Eigenschaften

Folgende Antigenstruktur und Typenzugehörigkeit von *Listeria monocytogenes* wurde nachgewiesen (84):

Typ	Geißelantigene	Körperantigene		
1	AB	I	II	(III)
2	BD	I	II	(III)
3	AB		II IV	(III)
4	ABC		V	(III)

Auf Grund der Untersuchungen von Donker-Voet gilt es als erwiesen, daß die Stämme vom Typ 4 wieder in die Typen 4a bis 4e mit den Körperantigenen III, V, VI, VII, VIII und IX eingeteilt werden können (16).

Mit Hilfe der gelungenen Typenbestimmung können jetzt epizootologische und epidemiologische Zusammenhänge aufgeklärt werden. Die gleichen Typen wurden sowohl vom Menschen als auch vom Tier isoliert. Hinsichtlich der krankmachenden Eigenschaften bestehen zwischen den einzelnen Typen keine Unterschiede.

Versuche, die Seroanalyse durch Biotypisierung zu ersetzen, verliefen negativ. Eine positive Melezitosevergärung gibt nur gewisse Hinweise auf eine eventuelle Zugehörigkeit zu Typ 4. Andere Typen vergären diesen Zucker weniger häufig (43, 84).

Serologische Methoden können die bakteriologische Diagnose der Listeriose wohl unterstützen, aber nicht ersetzen. Es kommen Kreuzreaktionen mit einer Anzahl verschiedener grampositiver Bakterien vor. Bezüglich eines allgemeingültigen Grenztiters sind die Ansichten verschieden. So wurden, um einige Beispiele zu bringen, von gesunden Menschen bei der Widal-Reaktion von Webb Titer bis 1 : 125, einmal bis 1 : 500, von französischen Forschern Titer von 1 : 100 bis 1 : 300 gefunden. Nicht in allen Listeriosefällen gelingt der Nachweis von Antikörpern.

Andererseits können Listerien mit serologischen Mitteln allein wegen einer großen Zahl von Fehlermöglichkeiten nicht mit Sicherheit diagnostiziert werden. Hierzu ist vielmehr die sogenannte "bunte Reihe" notwendig (84).

5. Bakteriologische Differential-Diagnose

Seeliger und Linzenmeier geben differentialdiagnostisch folgende zur Erysipelothrix-Gruppe und zu den Corynebakterien gehörenden Keime an und grenzen sie durch nachstehendes Schema ab (84):

Keimart	Beta-Hämolyse	Beweglichkeit	Urea	Spaltung von				Exotoxin
				Äskulin	Nitrat	Dextrose	Salicin	
<i>L. monocytogenes</i>	+	+	-	+	-	+	+	-
<i>E. rhusiopathiae</i>	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>C. diphtheriae</i>	+/-	-	-	-	+	+	-	-
<i>C. belfanti</i>	+	-	-	-	-	+	-	-
<i>C. ulcerans</i>	+	-	+	-	-	+	?	+
<i>C. hoffmanni</i>	-	-	+	-	-	-	-	-
<i>C. xerose</i>	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>C. pyogenes</i>	+	-	-	-	-	+	-	+
<i>C. ovis</i>	+	-	+	-	-	+	-	-
<i>C. kutscheri</i>	-	-	-	+	-	+	-	-
<i>C. equi</i>	-	-	+	-	+	-	-	-
<i>C. renale</i>	-	-	+	-	+/-	+	-	-
<i>C. poinsettiae</i>	-	+	-	+	-	+	+	-

Große Ähnlichkeit mit Listerien haben außerdem Enterokokken; als wichtigstes abgrenzendes Merkmal gilt deren Unbeweglichkeit. Bewegliche Streptokokkenstämme sind morphologisch, biochemisch und durch den Tierversuch abgrenzbar. Auch Milchsäurebakterien können mit Listerien verwechselt werden. Sie zeigen jedoch keine Beta-Hämolyse und sind unbeweglich.

II. DIE LISTERIOSE BEI UNSEREN HAUSTIEREN UND BEIM MENSCHEN

Ein besonderes kulturelles Merkmal der Listerien ist ihre Pleomorphie und mannigfaltige Dissoziationsfähigkeit. Dieser entspricht im Wirtsorganismus, eine Multipotenz von krankmachenden Eigenschaften. Neben dem Menschen sind sehr viel Tiere empfänglich; bis heute wurden Listerien aus mehr als 30 verschiedenen Tier- und Vogelarten isoliert.

Man kann primäre Listerioseformen, bei denen die Krankheitserscheinungen im wesentlichen durch die pathogenen Eigenschaften der Listerien selbst hervorgerufen werden, von sekundären Listerioseformen unterscheiden, bei denen das Bild der Listeriose einer anderen Erkrankung aufgepfropft wird und sich mit deren Symptomen vermischt. Daneben findet man häufig Listerien bei Tieren, die zu Lebzeiten keinerlei Krankheitserscheinungen zeigten.

Ganz allgemein sind folgende primären Listerioseformen bei unseren Haustieren bekannt:

Bei Wiederkäuern und überhaupt bei Großtieren (23) herrscht Encephalitis und Meningoencephalitis vor, doch nicht bei deren Jungtieren. Hier kommt es wie bei den kleineren Säugetieren, vor allem den Nagern, zu septikämischen Formen mit überwiegender Leberbeteiligung; die Häufigkeit einer Affektion des Zentralnervensystems tritt zurück. Eine Mittelstellung nehmen beim Schaf Absatzlämmer von vier bis sechs Monaten ein; hier treten Gehirn- und septikämische Form gemischt auf (13). Anscheinend können die Listerien wie beim Menschen auch bei allen Säugetieren Abort und intrauterine Infektion des Fetus hervorgerufen (33). Beim Geflügel wird Septikämie mit Myocardnekrosen am häufigsten vorgefunden (65).

Bei den einzelnen Haustieren verbinden sich mannigfaltige Symptomkomplexe mit dem Begriff der Listeriose. Sie verläuft bei Schafen, als auch in Deutschland wirtschaftlich bedeutsame Erkrankung (6), in einer extrem akuten und auch mehr chronischen Form. Daneben tritt sie als eine Ursache des Verlamens auf (84).

Die perakute Form ist am bekanntesten und sehr verlustreich. Der Tod erfolgt häufig schon vier Stunden bis vier Tage nach Auftreten der ersten Symptome, nämlich: Temperaturerhöhungen, Verweigerung der Nahrungs- und Wasseraufnahme, Zähneknirschen, Kaumuskelstarre, Tortikollis, Manegebewegungen, die stets nach der Seite hin erfolgen, in die der Kopf geneigt ist ("Circling disease" (25)). Häufig wird das Bemühen gesehen, sich an feststehenden Gegenständen anzulehnen. Konjunktivitis, Keratitis, mucopurulenter Nasenausfluß und Speicheln bei hervorquellender Zunge werden beobachtet. Der Tod tritt im allgemeinen nach Auftreten von ausgeprägten Lähmungen ein.

Therapieversuche bei Schafen, die bereits klinische Symptome zeigen, sind zwecklos, da durch histologische und bakteriologische Untersuchungen von Schafsgehirnen bereits vor Ausbruch von klinischen Symptomen irreparable Schäden nachgewiesen wurden (84).

Die chronische, nicht tödlich endende Verlaufsform kommt zusammen mit der akuten Form vor (33). Klinisch findet man außer Temperaturerhöhungen und Leukozytose keine Symptome. Eine Diagnose am lebenden Tier ist außerordentlich schwierig. Eveleth und Mitarbeitern (18) gelang es, *Listeria monocytogenes* aus dem Liquor cerebrospinalis zu züchten, wobei sie bebrütete Hühnereier als Nährboden benützten. Gray hatte mit Tryptose-Agar keinen Erfolg (33).

Die Listeriose des Verlammsens muß streng von den bisher geschilderten Formen getrennt werden, da für beide eine gesonderte Pathogenese angenommen wird (33). Trächtige Tiere erkranken zunächst an einer Endometritis, ohne daß sie selbst Symptome zeigen müssen. Durch diaplacentare Übertragung kommt es zur Infektion der Frucht, die anschließend abortiert wird. Erfolgt ihre Infektion erst am Ende der Trächtigkeit, so kann sie noch lebend geboren werden, stirbt aber dann meist sehr rasch an Listerien-Sepsis. Erfolgt die Infektion während eines früheren Zeitpunktes, so geht sie bereits intrauterin zugrunde und wird anschließend ausgestoßen.

Die Listeriose der Ziegen unterscheidet sich nicht wesentlich von der der Schafe.

Differentialdiagnostisch kommen bei Schafen und Ziegen in Betracht: Drehkrankheit, Louping ill, haemorrhagische Septikämie, Überfressen, Avitaminosen, Mineralsalz-mangelkrankheiten, Borna'sche Krankheit und weitere virusbedingte Encephalitiden (84).

Für die Isolierung der Erreger und histologische Untersuchung des Gehirns ist wichtig, daß die Veränderungen meist nur in Medulla oblongata, Brücke, Mittel- und Kleinhirn vorkommen. Bei Verdacht auf Borna'sche Krankheit, wenn gleichzeitig auch Listeriose vermutet werden kann, darf sich die Untersuchung also nicht nur auf Ammonshorn und vordere Gehirnabschnitte beschränken (6). Bei der zum Verwerfen führenden Listerioseform gelingt der Nachweis des Erregers aus den inneren Organen des Fetus, vornehmlich aus dem Labmagen sowie aus Nachgeburten und Lochien.

Die Listeriose der Rinder verläuft im allgemeinen chronischer als die der Schafe. Die meisten Kühe leben noch vier bis vierzehn Tage nach Sichtbarwerden des klinischen Bildes, das sich im wesentlichen nur durch größere Milde von dem der Schafe und Ziegen unterscheidet (33). Es werden beobachtet: Absonde-

rung von der übrigen Herde, Anlehnen an feste Gegenstände, reichliche Sekretion aus Nase und Maul, aus dem die Zunge hervorquillt. Der Kopf ist meist nach der Seite hin gesenkt, auf der das Ohr schlaff herabhängt. Unter zunehmender Abmagerung und schwer gestörtem Allgemeinbefinden, wobei es noch zu einer ausgesprochenen Bösartigkeit der Tiere kommen kann, entwickeln sich Seh- und Bewegungsstörungen. Schließlich werden die Tiere komatös und verenden in diesem Stadium (84).

Auch bei Kühen ist eine Listerioseform bekannt, die mit Verwerfen einhergeht und im großen und ganzen mit dem beim Schaf Gesagten übereinstimmt.

Von großer Gefahr für den Menschen sind die durch Listerien hervorgerufenen Mastitiden der Milchkühe (14).

Differentialdiagnostisch sind zu nennen:

Enterotoxämie, Acetonämie (Ketosis), Gebärpause, Tollwut, Pseudowut, bösartiges Katarrhalfieber, Vergiftungserscheinungen, akute Gastroenteritis, unspezifische Mastitiden, Borna'sche Krankheit oder eine der übrigen Encephalitiden.

Therapieversuche bei boviner Listeriose können Erfolg versprechen. Empfohlen werden die Tetracycline in Verbindung mit Sulfonamiden - eine Kombination, die besser wirkt als die Tetracycline für sich allein - doch sind Defektheilungen möglich (84).

Der Erregernachweis gelingt bei der encephalitischen Form aus den beim Schaf genannten Gehirnabschnitten, beim infektiösen Verkalben aus den inneren Organen der Frucht, aus Nachgeburt und Lochien, bei unspezifischen Mastitiden aus der Milch.

Bei der Listeriose des erwachsenen Pferdes stehen encephalitische Erscheinungen im Vordergrund, die überwiegend durch Erregungszustände gekennzeichnet sind. Insbesondere werden gesehen: Erhöhte Reizbarkeit. Ösophagusparese, Stomatitis und Masseterentzündungen, die die Nahrungsaufnahme erschweren oder unmöglich machen. Häufig besteht eine eitrige Keratokonjunktivitis (84).

Auch Verfohlen der Stuten wurde beobachtet (33).

Bei der Listeriose des Fohlens herrschen septikämische Erscheinungen vor.

Differentialdiagnostisch sind zu berücksichtigen: Borna'sche Krankheit und andere virusbedingte Encephalitiden, Tollwut, Pseudowut, Bulbärparalyse, Mondblindheit und Pyoseptikämie der Fohlen.

Der Erregernachweis gelingt bei der encephalitischen Form aus dem Gehirn, bei der septikämischen Form kann er aus den großen Parenchymenten versucht werden.

Die Schweine-Listeriose ist überwiegend eine Erkrankung der Jungtiere und verläuft hier in der Regel septikämisch, doch kommt auch gleichzeitige Beteiligung des Zentralnervensystems vor. Klinische Symptome sind Zittern, Lähmungen, Koordinationsstörungen und Krämpfe (84).

Beim erwachsenen Schwein liegt am häufigsten die encephalitische Form vor, deren Symptome sich nicht von denen der Wiederkäuer unterscheiden (33). Schweine werden selten von der primären Listeriose befallen, während über sekundäre Listerienfunde häufig berichtet wurde (8, 100). Auch Fälle von Abort sind bekannt (33).

Der Erregernachweis gelingt bei der septikämischen Form aus den großen Parenchymenten, bei der encephalitischen aus dem Gehirn. Hier gilt er als schwierig: Gray (33) gelang es nicht, *Listeria monocytogenes* von Schweinen zu isolieren, die Symptome der Listerien-encephalitis zeigten: Eveleth hatte in wenigen Fällen Erfolg (18).

Differentialdiagnostisch kommen ansteckende Schweinelähmung, Aujeszkysche Krankheit, Schweinepest und Ferkelgrippe in Betracht.

Beim Geflügel kommt die Listeriose als Septikämie vor. Sie verläuft sporadisch und epizootisch in einer akuten und chronischen Verlaufsform. Kranke Hühner zeigen Abmagerung, Lahmheit und erblinden häufig. Bei einer Gans auf Ceylon wurden auch neurologische Störungen festgestellt (5).

Differentialdiagnostisch ist an Hühnerpest, Salmonellose, Mareksche Lähme und weitere akut und chronisch verlaufende Septikämien zu denken (84).

Die Erreger können aus den parenchymatösen Organen isoliert werden. Häufig gelingt die Isolierung auch aus dem Gehirn (65).

Die Listeriose kommt auch bei Hunden vor, doch scheint sie nicht zu einem ernsthaften Problem für diese Tierart zu werden (33). Die Krankheit kann klinisch unter dem Bilde der Staupe (11) oder auch der Tollwut (12) verlaufen.

Unter Silberfüchsen in kanadischen und nordamerikanischen Farmen verursachte die Listeriose unter staupeähnlichen Symptomen erhebliche Verluste (84).

Überhaupt kommt ihr bei Pelztieren und kleineren Haustieren größere wirtschaftliche Bedeutung zu. Mehrere Enzootien sind unter Chinchillas und Kaninchen bekannt geworden. Traub (92) berichtete von einem Ausbruch

unter Angorakaninchen, die an einer eitrigen, chronisch verlaufenden Meningo-Encephalitis erkrankten. Die Hauptsymptome waren: Verdrehung des Kopfes um die Längsachse des Körpers, seitliche Verbiegung der Wirbelsäule und schließlich rasche Rollbewegungen um die Längsachse. Schoop teilte einen weiteren Ausbruch unter Angorakaninchen mit, bei dem die Listeriose nur trüchtige Tiere befiel. Neben septischen Erscheinungen bestand eine eitrige Metritis, Pyometra und lokale Peritonitis. Aborte erfolgten seltsamerweise nicht. Fast alle befallenen Häsinnen, etwa 130 von 500 Tieren des Gesamtbestandes, starben, die wenigen überlebenden waren zuchtuntauglich geworden (81).

Wegen der Kostbarkeit der Tiere sind Verluste infolge von Listeriose bei Chinchillas besonders empfindlich. Zu verschiedenen Ausbrüchen kam es in kanadischen und nordamerikanischen Farmen (84), aber auch in deutschen Beständen sind septikämisch verlaufende Listeriose-Ausbrüche bekannt geworden (74).

Beim Menschen liegen die Verhältnisse ähnlich wie beim Tier: Bei Neu- und Ungeborenen sowie beim Kleinkind verläuft die Listeriose ähnlich wie bei Klein- und Jungtieren vorwiegend als Septikämie; beim Erwachsenen wird häufiger, ähnlich unseren Großtieren, ein Befall des Zentralnervensystems gesehen (23).

Nach dem Verlauf (84) unterscheidet man:

- a) akute bis perakute
- b) subakute
- c) chronisch protrahierte
- d) abortive Erkrankungsformen.

Nach dem klinischen Bild kennt man:

1. Die Schwangeren- und Neugeborenen-Listeriose

Diese gilt als die wichtigste und häufigste Form der menschlichen Listeriose. Die Schwangere selbst erkrankt im allgemeinen nur geringgradig. Die meisten Frauen geben nur an, kurz vor der Niederkunft Fieber gehabt zu haben, doch kann es auch während des früheren Verlaufes der Schwangerschaft schon zu Fieber, Schüttelfrost, den Symptomen einer Nierenentzündung, zu Durchfällen und Atemnot gekommen sein. Während sie selbst nach erfolgter Geburt in der Regel ohne Gefahr eines Rezidives genesen, werden ihre Kinder tot geboren oder sterben unbehandelt nach kurzer Zeit an Listerien-Septikämie (68).

Der Erreger läßt sich aus allen veränderten Organen der Frucht, sowie aus Mekonium und Fruchtwasser isolieren.

2. Die Listeriose des Zentralnervensystems

Sie ist die zweithäufigste Form der menschlichen Listeriose und unterscheidet sich klinisch nicht von den Meningitiden und Encephalitiden anderer Ursache. Differentialdiagnostisch können Verminderung des Liquorzuckers und monocytäre Elemente in eitrigem Liquor, die vereinzelt gefunden wurden, von Bedeutung sein. Sekundäre Listeriosen des Zentralnervensystems sind bekannt; sie pflropfen sich auf schon bestehende Leiden, z.B. Carcinomatose oder Tuberkulose auf (68).

Die Isolation des Erregers wird aus dem Liquor cerebrospinalis sowie aus dem Venenblut versucht (84).

3. Die adenoide Form der Listeriose

Klinisch erscheint diese als Angina, Diphtheroid und Lymphadenitis im Bereich der Lymphknoten des Rachens und des Halses und zeigt als besonderes Charakteristikum eine Monocytenvermehrung im peripheren Blute, die bei den sonstigen Listerioseformen des Menschen meistens fehlt (68). Bei dieser Form tritt zeitweilig eine Konjunktivitis auf, die als Zeichen einer Allgemeininfektion anzusehen ist. Man spricht dann auch von der oculoglandulären Form der Listeriose (84).

Der Erreger wird im Blut und in Rachenabstrichen nachgewiesen.

4. Sepsis listeriosa (ohne Neugeborenen-Listeriose)

Hier rufen die Listerien ein septisches Krankheitsbild mit hohen Temperaturen ohne sichtbare Organmanifestation hervor. Die Übergänge zu den anderen Listerioseformen, besonders der adenoiden Form, sind fließend, häufig erscheint sie als Komplikation zu anderen Erkrankungen.

Die Isolation des Erregers gelingt aus dem Blute (84).

III. DIE PATHOGENESE DER LISTERIOSE

Unter Infektion versteht man das aktive und passive Eindringen von Mikroorganismen in den Körper, in dem sie sich vermehren und Krankheiten verursachen können. Zum Zustandekommen einer Infektionskrankheit sind neben bestimmten

Eigenschaften des Erregers auch solche des Wirtsorganismus erforderlich. Außer Krankheitserregern, gegenüber denen eine absolute Empfangsbereitschaft besteht, gibt es auch solche, bei denen die individuelle Disposition von entscheidendem Einfluß ist (78).

Listerien gehören unter natürlichen Verhältnissen und auch unter Laboratoriumsbedingungen nicht zu den absolut krankmachenden Erregern. Das geht einmal aus dem sporadischen Auftreten der Listeriose und zum anderen aus den Schwierigkeiten hervor, sie künstlich hervorzurufen (15, 26, 86), und ist einer der Hauptgründe für die heute noch bestehenden Probleme der Listeriose-Pathogenese.

Es müssen also prädisponierende Momente vorhanden sein, um die Infektion auch zur Infektionskrankheit werden zu lassen. Diese können an Bedingungen geknüpft sein, die den Erreger besonders virulent machen. So steht es beispielsweise fest und ist praktisch bedeutsam, daß Krankheitserreger auch bei künstlicher Züchtung außerhalb des Tierkörpers etwa durch Temperatursteigerungen oder Änderungen in der Zusammensetzung der Nährböden ihre Virulenz einbüßen oder steigern können (51). Gray (33) vermutet, daß *Listeria monocytogenes* überhaupt nur unter ganz bestimmten Bedingungen pathogen oder erkennbar wird. Durch Tierpassagen kann ihre Virulenz erheblich gesteigert werden (84). Olson (30) fand eine filtrierbare Substanz, die er vom Schaf isolierte und "Listeriosis enhancing agent" nannte. Da sie, wenn zusammen mit *Listeria monocytogenes* verabreicht, die encephalitische Form der Schaf-Listeriose hervorrief. Die Natur dieser Substanz jedoch ist unbekannt. Nachgewiesen aber ist ein an die Polysaccharidfraktion der Listerien gebundenes Endotoxin, das für Mäuse und Kaninchen hochtoxisch wirkt (84).

Andererseits ist für das Angehen der Infektion entscheidend die Empfangsbereitschaft und Abwehrkraft des Wirtsorganismus. Es gibt eine weitgehende, natürliche Resistenz gegenüber der Listeriose. Unter den kleinen Laboratoriumstieren zeigen diese Ratten und Tauben (84), doch ist sie bei ersteren durch Cortison zu durchbrechen. Beim Meerschweinchen führt nur die intravenöse Injektion zur tödlichen Erkrankung, während sich bei peroraler Infektion nur nach längeren Hungerperioden eine letal endende Listeriose entwickelt (94). Sehr empfänglich und daher für Infektionsversuche gut geeignet aber sind Kaninchen, Goldhamster und Mäuse, die nach intravenöser oder intraperitonealer, letztere auch nach subcutaner Infektion meist eingehen (84).

Zu den das Angehen der Listeriose durch Schwächung des Wirtsorganismus fördernden Faktoren sind zu zählen: Fütterungsfehler, Hunger, grobe hygienische Verstöße, Überanstrengungen, Parasitenbefall, Kälte und Trächtigkeit.

Temperaturschwankungen allein sind in der Lage, Mikroorganismen das Eindringen in den Körper möglich zu machen (48). Der kolloidale Zustand des Korpereiweißes kann hierbei geändert werden. So schrumpfen durch Einwirkung von Kälte die Zellen und durch die entstandenen Gewebslücken wandern die Keime vornehmlich durch die Schleimhäute in den Körper (75).

Tatsächlich berichtet Gray (33), daß nach Statistiken der Michigan Agric. Station die Zahl der Listerioseausbrüche zwei bis vier Tage nach plötzlichen Temperaturstürzen und schweren Schneefällen ansteigt. Überhaupt ist diese in den USA im Winter (November bis April) erheblich höher als im Sommer; die meisten Ausbrüche ereignen sich von Februar bis März. Auch sind Fleisch-Rinder (beef-cattle), die im Gegensatz zu Milchvieh (dairy-cattle) auch bei Winterkälte auf der Weide gelassen werden, empfänglicher als letztere.

Überanstrengungen und Trächtigkeit, aber auch Hunger, grobe hygienische Verstöße, die Anwesenheit von Parasiten im Körper, vor allem im Magendarmkanal und Fütterungsfehler schwächen die Abwehrkräfte des Körpers an sich; letztere aber können nach Ansicht einiger Autoren durch schädigende Wirkung auf die Darmbakterien zu einer wesentlichen Hilfsursache für das Angehen anderer Infektionskrankheiten, ja selbst zu eigenen Erkrankungen, u. a. der Coli-Septikämie führen.

So vertreten Rolle und Mitarbeiter (76) den Standpunkt, daß die sich im Dickdarm und eventuell im Ileum befindende *Escherichia coli* durch Synthetisierung von Vitaminen symbiotische und durch Verhinderung der Ansiedlung darmfremder und pathogener Mikroorganismen vitalantibiotische Bedeutung habe. Durch die oben angeführten Einwirkungen aber könne es zu einer Entartung dieses lebenden Darminhaltes, eines "Organes mit Organfunktion" kommen. Die Folge davon sei das Aufwandern der Coli-Keime in das Jejunum und Duodenum, wo sie sich ansiedeln und toxische Eigenschaften annehmen, bzw. entfalten könnten. Wesentlich sei dabei ein alkalisches oder schwach saures Milieu im Duodenum, das den Keimen angemessene Wachstumsbedingungen biete (39). Bei einem PH-Wert von 4, 5 sterben Coli-Bakterien ab (20). - Die Einwirkung toxischer Coli Keime aber bewirke eine Affektion der Darmwand und damit die Beseitigung der das Eindringen von Mikroorganismen hindernden natürlichen Schranken. Die in die Blutbahn eingedrungenen toxischen Coli-Keime können, falls sie sich dort stark vermehren, zur Coli-Septikämie führen. Aber auch geringere Keimmengen sind in der Lage, den Körper, insbesondere sein Kapillarsystem, zu schädigen. Rolle und Mayer (74) vermuten, daß diese Tatsache eine Voraussetzung für die Entwicklung der Gehirnlisteriose sei.

Die entarteten und toxisch gewordenen Coli-Bakterien nehmen oft auch morphologisch, kulturell, biochemisch und serologisch andere Eigenschaften an als die

normalen,¹⁾ so daß es möglich ist, sie unabhängig von Versuchstieren mit gebräuchlichen Laboratoriumsmethoden zu prüfen.

Als morphologisch charakteristisch für toxische Coli-Keime nennt Rolfe die Quellung der Stäbchenenden, das Auftreten von Vakuolen und Granula im Innern der Zellen und die allgemein zu beobachtende schlechte Färbbarkeit.

Staub (88) bezeichnet folgende Formen als toxisch für weiße Mäuse:

1. Vakuolisierter Coli,
2. Granulierter Coli,
3. Gequollener Coli,
4. Fadenförmiger Coli,
5. Gleichmäßig gefärbter Coli,
6. Ungleichmäßig gefärbter Coli.

Groß (37) betont die Bedeutung der Hämolyse durch toxische Coli-Keime, eine Eigenschaft, die nach Klingenstein (50) konstant beibehalten wird.

Adam (1) untersuchte die von ihm als "Dyspepsie-Coli" bezeichneten pathogenen Colitypen biochemisch: Eine von ihm als Typ (A_I) bezeichnete Coli-Art muß Saccharose, Sorbose, Rhamnose und Dulcitol spalten, Adonit und Sorbit unverändert lassen. Typ (A_{IV}) zerlegt Sorbose nicht, vergärt dagegen Sorbit. Diese Einteilung habe sich in 80 % der Fälle bewährt. Saccharose-Spaltung soll ein ziemlich konstantes Merkmal für pathogene Eigenschaften sein.

Aber auch serologisch versuchte man, krankmachende Coli-Keime zu typisieren. Kauffmann (49) gelang es, die Coli-Antigene in drei Antigenengruppen aufzugliedern: O = Körperantigene, K = Kapselantigene (L, A und B) und H = Geißelantigene. Einige Typen bezeichnet er als zum Teil menschen- und tierpathogene Krankheitserreger: 01, 2, 4, 6 (L +), 8 und 9 (L -). Sie zeigten oft hämolytische Eigenschaften und nekrotisierten die Kaninchenhaut. Die Typen 055 und 0111 bezeichnet er als ausgesprochen menschenpathogen.

Adam (1) prüfte seine als "Dyspepsie-Coli" bezeichneten pathogenen Typen nach den Methoden von Kauffmann und fand, daß Dyspepsie-Coli (A_I) bei Kauffmann 0111, Dyspepsie-Coli (A_{IV}) bei Kauffmann 055 entspricht. Hier gelang es also, die Biotypisierung mit serologischer Typisierung gleichzusetzen, ein Versuch, der bei Bacterien fehlgeschlug (43).

1) Nach Kauffmann und Adam gibt es schon primär pathogene Coli-Typen (49, 1).

Nach Rolle und Kalich (77) haben toxische Coli-Keime die Eigenschaft, Sperma-Zellen zu agglutinieren, eine Reaktion, die am besten mit einer auf 60 000 Zellen pro mm^3 eingestellten Suspension von Hundesperma ausgeführt wird (9).

Auf Grund der Erwägungen von Rolle und Mitarbeitern müßte es immer dann zum Ausbruch der Listeriose kommen, wenn toxische Coli-Bakterien die Darmschranke für Listerien durchlässig gemacht haben, vorausgesetzt, daß virulente Listerien im Magendarmkanal anwesend sind.

Diese Ansicht wird durch Tierversuche gestützt. Rolle und Mayer (74) konnten weiße Mäuse unabhängig von der applizierten Keimmenge regelmäßig nur dann peroral mit Listerien infizieren, wenn gleichzeitig subletale Dosen eines toxischen Coli-Stammes, der die Darmwand alterieren sollte, subcutan injiziert wurden. Als Kontrolle dafür, daß es nicht zu einer Coli-Septikämie kam, diente die Prüfung des absoluten weißen Bluthildes, da weiße Mäuse regelmäßig an Coli-Septikämie eingehen, wenn nach Verimpfung eines toxischen Coli-Stammes die eintretende Leukopenie länger als vier Stunden anhält. - Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Juslin und Stenberg (47), bei denen die Listeriose bereits nach Beifütterung eines toxischen Coli-Stammes anging.

Rolle und Mayer (74) untersuchten außerdem 72 Chinchilla-Kadaver. Bei 63 lag eine Darmentzündung vor, aber nur bei 15 konnte *Listeria monocytogenes* aus den Organen isoliert werden, wobei 12 der letztgenannten Tiere eine hochgradige Darmentzündung aufwiesen.

Die sich teilweise widersprechenden Untersuchungsergebnisse experimenteller *Listeria*-Infektionen auf oralem Wege führen sie zum Teil auf Fütterungsfehler oder -umstellungen zurück.

Daß natürliche Listeriose-Ausbrüche oft erfolgen, wenn Bedingungen vorhanden sind, die eine Coli-Entartung wahrscheinlich machen, wird in der Literatur wiederholt mitgeteilt. So berichten Eveleth und Mitarbeiter (19) von Listeriose-Ausbrüchen auf 44 Schaffarmen, denen fast immer radikale Futterumstellungen vorausgingen. Ob eine Prüfung des Dünndarminhaltes auf toxische Coli-Bakterien vorgenommen wurde, ist nicht ersichtlich.

Die natürlich hohe Resistenz von Meerschweinchen gegenüber einer peroralen Infektion könnte unter anderem darauf zurückzuführen sein, daß *Escherichia coli* in seinem Darm kein eigentlicher Symbiont ist und bei gesunden Tieren höchstens vereinzelt vorkommt (38). Zum starken Auftreten von *Escherichia coli* kommt es erst nach Schädigung des Tieres, wie zum Beispiel längeren Hungerperioden (22), nach denen auch die perorale Listerieninfektion angeht (94).

Eine weitere Schwächung der Widerstandskraft des Wirtsorganismus bedeuten Trächtigkeit und Schwangerschaft. Potel (69), Hahnefeld (41) sowie Gray, Singh und Thorp (29) konnten zeigen, daß eine für nicht trächtige Meerschweinchen oder Kaninchen unschädliche Listeriendosis trächtige Tiere tödlich infizierte.

Aber mehr noch: die Schwangerschaftslisteriose und als ihre Folge die von Reiß, Potel und Krebs (1951) entdeckte, als "Granulomatosis infantiseptica" bezeichnete Listerioseform der menschlichen Neugeborenen, besitzt heute größere Bedeutung als die früher entdeckte Listeriose des Zentralnervensystems des Erwachsenen (70).

Auch unter unseren Haustieren spielt die zum Verwerfen und zur "Lebensschwäche" der Jungtiere führende Trächtigkeitslisteriose eine bedeutende Rolle. Beobachtungen an unseren Haustieren und Tierversuche zeigten deutlich, daß Listerien eine besondere Affinität zum Urogenitalapparat trächtiger Tiere haben. Als erste berichteten Hindmarsh und Blumer (45) von Aborten unter Schafen in New-South-Wales in Australien, die experimentell mit dem gleichen grampositiven Bacterium, das von einem Muttertier und frühreifen Lamm isoliert wurde, wiederholt werden konnten. Der betreffende Keim, den die Autoren einen "diphtheroiden Bacillus" nannten, wurde leider nicht näher identifiziert, doch kann es fast als gesichert gelten, daß es sich um *Listeria monocytogenes* handelte (34).

Graham, Hester und Levine (27) konnten nach intravenöser Infektion bei einer fünf Monate trächtigen Färse Abort hervorrufen.

Umfangreiche Tierversuche führten in Deutschland Potel (69) an trächtigen Meerschweinchen und Mäusen und in den USA Gray (34) an trächtigen Kaninchen, Schafen, Ziegen und einer Färse aus.

Bei Meerschweinchen wurde regelmäßig Abort erzielt, insbesondere dann, wenn die Infektion subcutan gegen Ende des zweiten Trächtigkeitsdrittels vorgenommen wurde. Dabei wurden oft nur wenige Stunden post infectionem noch nicht infizierte Feten abortiert. Ähnliche Ergebnisse wurden auch nach subcutaner Infektion bei Mäusen gesehen.

Gray infizierte seine Versuchstiere peroral und konjunktival. Während die Muttertiere normalerweise keine ernsthaften Symptome zeigten, waren die Neugeborenen tödlich infiziert. Die Muttertiere abortierten, wenn die Infektion zu Beginn der Trächtigkeit erfolgte. Fand diese aber gegen Ende derselben statt, so wurden die Jungen entweder tot geboren oder sie lebten nur noch wenige Tage. Zwei bis vier Tage nach der Infektion trächtiger Kaninchen wurde oft ein dicker, blutvermischter, schleimähnlicher vaginaler Ausfluß

gesehen, der eine große Menge von Listerien enthielt. Diesem folgte in den meisten Fällen bald der Abort. Ein ähnlicher Ausfluß wurde nach dem Verwerfen auch bei einer Ziege beobachtet. Wenn Listerien kurz vor der Geburt in die Vagina instilliert wurden, starben post partum viele der Neugeborenen. Nach Verfütterung von *Listeria monocytogenes*-Kulturen an das Muttertier sofort nach der Geburt starben viele der Jungen vermutlich an einer durch die Muttermilch übertragenen Listerieninfektion. Stark infizierte Neugeborene starben an einer Septikämie, die durch fokale Lebernekrosen charakterisiert war. Lebten die Neugeborenen länger als fünf Tage, so starben sie infolge von Meningitis.

Es fehlt in der Literatur nicht an Versuchen, für die oben geschilderten Vorgänge eine Erklärung zu geben. So vermutet Flamm (24), unter Hinweis auf die Tierversuche Potels, spezifisch wirkende Metrotoxine, deren Nachweis aber in vitro am isolierten graviden und ingraviden Mäuseuterus nicht gelang.

Dedié (13) ist der Auffassung, daß die fetalen Membranen und der Fetus infolge der geringen Differenzierung ihrer Gewebe, des Mangels an Globulinen usw., also auf Grund ihres Entwicklungsstadiums für die Listeriose besonders empfänglich seien. Beim erwachsenen Schaf fänden sich Listerien praktisch nur im Gehirn, das erfahrungsgemäß ein besonders schwer zu immunisierendes Gewebe sei, bei Absatzlämmern von vier bis sechs Monaten aber sei Gehirn- und septikämische Form gemischt. Dies sei altersbedingt. Der Gehalt an Hyaluronsäure entscheide die Ansiedlung von Listerien nicht, da das daran reichste Organ, der Hoden, nicht bevorzugt befallen werde.

Genauere Vorstellungen bestehen über die Schwangerschafts- und Neugeborenen-Listeriose des Menschen. So berichtet Flamm (24), daß Frauen im letzten Schwangerschaftsdrittel besonders für ein Haften der Infektion im Urogenitalapparat prädisponiert seien. Der Infektionszeitpunkt des Fetus wird kurz vor dessen Tod angenommen, weil sich die typischen Listerien-Granulome, die sich beim Neugeborenen vorfinden, innerhalb von ein bis drei Tagen ausbilden und bei derartigen Kindern nie Reparationsformen gefunden werden, wie man sie von einem im Alter von drei Monaten verstorbenen Kind (40) und von Tieren (31) kennt.

Zu einer Infektion der schwangeren Frau selbst aber sei es schon vorher gekommen, da man in den Anamnesen von Frauen mit Graviditätslisteriosen oft Angaben finde über fieberhafte Erkrankungen, die mehrere Tage oder Wochen vor der Geburt aufgetreten waren. Flamm nimmt an, daß akzidentelle Ursachen, nämlich stärkere Kindsbewegungen und Schwangerschaftswehen, die leichte Läsionen der Zottenoberfläche setzten, den Listerien den Eintritt durch das Zotten-syncytium in den fetalen Blutkreislauf ermöglichten. In den fetalen Organen

aber vermehrten sie sich infolge des allgemeinen Resistenzmangels stark und würden dann wieder mit Mekonium und Harn ins Fruchtwasser ausgeschieden. Von hier aus könne sich der Fetus reinfizieren, auf der anderen Seite aber käme es infolge der fetalen Sepsis zu großen Listerienansammlungen im kindlichen Anteil der Placenta, die von den Gefäßen ausgehend deren Zottenstruktur zerstörten und zur Bildung von Placentaherden führten, wie sie von Hagemann und Simon (40), von Vacek und Benda (95) und von Reiß (72) beschrieben worden seien. Von diesen Herden ausgehend werde jetzt die Schwangere massiv reinfiziert, wofür spreche, daß sie in vielen Fällen kurz vor dem Abort erneut heftig erkrankte und nach Ausstoßung der Frucht, der Entfernung des Sepsisherdes, rasch genesen. Der Augenblick der Fruchtausstoßung aber sei gekommen, wenn der mütterliche Organismus mit einer genügenden Menge des abortiven Giftes der Listerien überschwemmt sei.

Ein weiteres Hauptproblem der Listeriose-Pathogenese bereitet die Unkenntnis des natürlichen Listerienreservoirs. Solange dieses nicht bekannt ist, kann keine allgemeingültige Regel über die Eintrittspforte aufgestellt werden (24).

Das Reservoir wurde sowohl unter Insekten wie unter Nagetieren vermutet. Bisher sind über 30 verschiedene Tierarten als Listerienträger bekannt, so daß die Keime in der Natur weit verbreitet zu sein scheinen (33).

Gill (32) nahm an, daß die Larve von *Oestrus ovis* bei der Übertragung der Schaflisteriose beteiligt sein könnte, weil es ihm gelang, Listerien von derartigen Larven zu isolieren. Experimentell konnte er diese These jedoch nicht stützen.

Kratochvil (32) isolierte *Listeria monocytogenes* von der Zecke *Ixodes ricinus*, die er vom Fell gesunder Kühe abgelesen hatte. In dieser Gegend gab es Ratten (voles) und Gelbkehlmäuse, bei denen er ebenso *Listeria monocytogenes* fand. Möglicherweise hatten die Zecken auf diesen Nagetieren Blut gesaugt.

Schmidt (32) teilte eine tödlich endende Listerienmeningitis einer Wöchnerin mit, die eine Anzahl von Insektenbissen an ihren Armen trug, ohne daß eine direkte Verbindung zwischen den Bissen und der Krankheit bewiesen werden konnte.

Auch die Ratte wurde für einen natürlichen Listerienträger gehalten: So sah Olafson (61) die Listeriose immer dann bei Vieh ausbrechen, das während der Wintermonate aufgestellt war, wenn Ratten in näherer Umgebung auftauchten und immer dann erlöschen, wenn diese verschwanden. Ein Experiment, das diese Vermutung bestätigen sollte, verlief ergebnislos.

In Nordostbrasilien wurde *Listeria monocytogenes* durch Machiavello von Ratten isoliert (53).

Ein weiteres latentes Keimträbertum wurde bei Lemmingen vermutet, die in der kanadischen Arktis eingefangen wurden, weil diese Tiere nach einem Transport, möglicherweise infolge der damit verbundenen Resistenzminderung, an Listeriose erkrankten (71).

Auch von Listeriose-Ausbrüchen bei Mäusen wurde gehäuft aus der Sowjetunion, vereinzelt ebenso aus Deutschland und Schweden berichtet (84). Häufigeres Vorkommen wurde unter Wildkaninchen und Hasen in der Sowjetunion mitgeteilt. Ähnliche Berichte stammen aus Schweden, Frankreich (84) und Deutschland (96).

Die Eintrittspforte der Listerien ist nur aus Einzelfällen bekannt. Das liegt neben der Unkenntnis des natürlichen Reservoirs daran, daß sie nur ausnahmsweise offensichtliche Reaktionen im Sinne von Primäraffekten hervorrufen (66). Als solche können gelten: Eine besonders bei der anginösen Verlaufsform der menschlichen Listeriose auftretende Angina und Rhinitis, zeitweilig beobachtete Urethritiden (97), sowie eine regelmäßig nach Einträufeln in den Konjunktivalsack sich entwickelnde eitrige Keratokonjunktivitis, eine von Anton (2) entdeckte Eigenart, die bei weißen Mäusen sonst nur noch Erysipelothrix rhusiopathiae suis verursacht (55). Kommt es nach Instillation von Schweinerotlaufkultur jedoch zur Konjunktivitis, so sterben weiße Mäuse regelmäßig an Rotlauf, während die Listerien-Konjunktivitis in der Regel wieder ausheilt (46).

Für die Übertragung der Listeriose von Tier zu Tier nimmt Flamm die Kontaktinfektion an (23). Doch führt bei Schafen der perorale und konjunktivale Infektionsmodus meist nicht zur encephalitischen Verlaufsform. Hier kommt es vielmehr regelmäßig zu Verwerfensfällen (34). Auffallend ist die verhältnismäßig niedrige Zahl der Aborte bei vorwiegend trächtigen Schafen, wie sie in Schafherden während der Jahreszeit vorhanden sind, in der Listerien-Encephalitis vorherrscht. Diese Verhältnisse werden durch die Untersuchungen von Asahi und Mitarbeitern (4) bestätigt, die Ziegen, Kaninchen und Mäuse durch Kontakt von kleinen, unblutigen Läsionen der Mund- und Rachenhöhle und der Konjunktiva mit Listerien infizierten. Sie fanden dabei, daß sich die Keime entlang von Ästen des Nervus trigeminus offenbar in den perineuralen Lymphräumen in den Hirnstamm ausbreiten. Gray hält diese Tatsache für die beste Erklärung der Pathogenese der Wiederkäuer-Encephalitis, die der kennzeichnenden Lokalisation der Veränderungen in deren Medulla oblongata am besten gerecht werde. Es sei außerdem auffallend, daß beim Menschen und bei Tieren mit einhöhligen Magen die erste Schädigung gewöhnlich Meningitis mit nachfolgender Ausdehnung auf das Gehirn sei, während beim Wiederkäuer zuerst eine Encephalitis bestände, die sich anschließend auf die Meningen ausdehne (32).

Eine Entstehung der Gehirnform auf otogenem Wege vermutet Traub (92) bei der von ihm berichteten Enzootie unter Angorakaninchen, eine Annahme, die durch histologische Untersuchungen und durch Tierversuche gestützt werde.

Sind also schon unblutige Läsionen in der Lage, den Keimen Eintritt in den Körper zu verschaffen, so erst recht größere Verletzungen. Van der Schaaf und van Ulsen (93) beobachteten Erkrankungsfälle bei einem Bauern und einem Tierarzt, die Kühen beim Abort geholfen hatten. Von unbeachteten Armverletzungen aus drangen Listerien in den Organismus ein und verursachten Lymphangitis und -adenitis mit nachfolgender Meningitis. - Einen ähnlichen Vorgang beobachteten Urbach und Schabinsky (94) bei einer Bäuerin mit septischem Listeriose-Verlauf, die sich vier Wochen zuvor beim Schlachten von Kaninchen eine Handverletzung zugezogen hatte.

Durch Kontakt mit Tieren und tierischen Produkten infiziert sich also der Mensch. Das zeigt deutlich die Erkrankung zweier Angestellter einer Geflügelhandlung aus Chicago, die Geflügel auszunehmen hatten und an einer Listerienkonjunktivitis erkrankten. Im gleichen Geschäft wurde anschließend der Erreger mehrfach aus Hühnermilzen isoliert (21). Auch Kuhmilch (99, 90) und Fleisch (60) gelten als geeignet, die Listeriose zu übertragen. Infizierte Hühner scheiden Listerien im Kot und Nasenrachensekret aus. Somit besteht die Möglichkeit einer Übertragung durch Eier, die weder in Dotter noch Eiweiß sichtbare Veränderungen zeigen müssen, selbst wenn sie mit großen Mengen von Listerien infiziert sind (94).

Auch von Mensch zu Mensch wurden Kontaktinfektionen beobachtet, nicht nur im spezifischen Falle der Schwangerschafts-Neugeborenen-Listeriose, wo der Infektionsweg schon länger gesichert war. Patocka berichtete, daß eine schwangere Ärztin nach Behandlung einer Neugeborenen-Listeriose an Listeria-Meningitis erkrankte. Bei einer Hebamme, die eine Schwangere mit Listeriose entbunden hatte, wurden bei einer Angina Listerien im Rachenabstrich gefunden. Ein gesundes Neugeborenes, das in seinem Bettchen neben dem eines an Listeriose erkrankten Neugeborenen stand, erkrankte an Listerien-Meningitis (68). Ähnliche Mitteilungen machten Mencikova (35) sowie Line und Chery (52). Von Wenkebach (97) festgestellte Urethritiden bei fünf Männern lassen auch an eine Übertragung per cohabitationem denken.

Es sei also durchaus fraglich, wie Seeliger (86) bemerkt, daß es sich bei der Listeriose um eine Zoo-Anthropnose handle, bei der die Infektkette Tier - Mensch überwiege, eine Vermutung, auf die auch die überraschende Gleichheit der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Mensch und Tier hinweise. Listerien ließen jede Affinität und Adaptionerscheinungen an bekannte

Wirtselemente vermissen und unterschieden sich so wesentlich von anderen tier- und menschenpathogenen Erregern. Somit liege die Vermutung nahe, daß es sich bei ihnen primär um saprophytäre Schmutzkeime und um "unfertige" Infektionserreger handle, die ubiquitär vorkämen und deren Wirksamwerden im tierischen und menschlichen Organismus weitgehend auf dem Zusammentreffen von krankheitsbegünstigenden Momenten beruhe.

Nicht nur die Kontaktinfektion, auch die aerogene Übertragung durch listerienhaltigen Staub, ist beim Menschen wahrscheinlich. Ödegård, Grelland und Henriksen (59) berichteten von einem Bauern, der an einer Listerien-Bronchopneumonie mit Meningitis zugrunde ging. Wenig später starb eines seiner Schafe, deren Stall er zuvor gemistet hatte, ebenfalls an Listeriose, so daß eine Infektion durch Listerien enthaltenden Staub sehr nahe liegt.

Sind die Erreger in den Körper eingedrungen, so breiten sie sich, falls sie nicht an der Eintrittspforte aufgehalten werden, lymphogen, hämatogen aus (24).¹⁾ Darauf weisen von van der Schaaf und van Ulsen (93), von Osebold und Inouye (64) an Kaninchen und Schafen vorgenommenen Tierversuche hin. Ihre relative Virulenz und die Empfangs- und Abwehrbereitschaft des Wirtsorganismus aber sind entscheidend, ob es zum Ausbruch der Listeriose in einer ihrer mannigfaltigen Verlaufsformen kommt, ob der Erreger vollends vernichtet oder ausgeschieden wird, ob er latent in einem Wirtsorgan saprophytiert oder einen lokalen Krankheitsprozeß verursacht. Denn folgende drei Funktionen im Verhältnis zum Wirtsorganismus werden den Listerien von Flamm (24) zugesprochen:

1. In dem befallenen Organ zu saprophytieren.
2. Lokale Krankheitsprozesse hervorzurufen.
3. Eine Sepsis zu erzeugen.

Zur saprophytären Funktion käme es nach Ausbildung eines relativen Gleichgewichtes zwischen den widerstreitenden Kräften des Erregers und des Wirtsorganismus. Sie werde bewiesen durch die Berichte von Rhoades und Sutherland (73), Morris und Norman (56) sowie Bolin und Eveleth (8), wo es jedoch selbst nach Schwächung des Wirtsorganismus nicht zur manifesten Erkrankung gekommen wäre. Auch die Isolation eines Listerienstammes aus dem Kot eines klinisch gesunden Bullen wiesen auf diese zeitweilig rein saprophytären Funktion hin (74).

Eine Schwächung des Wirtsorganismus störe diesen Gleichgewichtszustand, so daß die latente Infektion zur Listeriose führe. So brach die Listeriose immer nach

1) Die Infektion der ungeborenen Frucht, zumindest der menschlichen, erfolgt rein hämatogen.

radikalen Umstellungen auf 44 Schaffarmen aus (19).

Die Funktion der Listerien als Erreger lokaler Krankheitsprozesse wurde bereits bei der oben erfolgten Schilderung der Primäraffekte erkennbar.

Zur Listeriensepsis führten alle Fälle von zu geringer Allgemeinresistenz, bei denen es nach vorausgehender Bakteriämie zu Organmetastasen in Form kleiner, multipler Granulome und Nekrosen komme. Am wenigsten widerstandsfähig sei das Zentralnervensystem. Hier könnten sich die Listerien oft trotz Bestehens einer relativ hohen Allgemeinresistenz des älteren Kindes und Erwachsenen sowie der Großtiere etablieren. In der Gravidität scheine das Urogenitalsystem noch wesentlich empfänglicher zu sein, wie es viele Fälle von Schwangerschaftslisteriose ohne Zeichen einer Meningoencephalitis oder gar Sepsis zeigten. Auch bei Kleintieren sei der Urogenitaltrakt während der Trächtigkeit besonders anfällig für Listerien, doch erlügen hier die Muttertiere infolge ihrer geringen Allgemeinresistenz meist der Sepsis. Hierbei sei zu beachten, daß die Gravidität nicht nur die lokale Resistenz des Urogenitaltraktes, sondern, zumindest beim Nagetier, auch die allgemeine Resistenz senke. Zur Sepsis in ihrer reinsten Form aber komme es bei der ungeborenen Frucht, da diese den eindringenden Listerien den geringsten Widerstand zu bieten habe.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die durch Listerien hervorgerufen werden, sprechen für die Anwesenheit eines Toxins und sind so charakteristisch, daß man fast von einer spezifischen Entzündung sprechen kann. Doch kommen auch Fälle vor, wo nachstehend geschilderte klare Gliederung durch ausgedehnte fettige Leberdegenerationen verwischt wird (84).

Bei allen Tierarten entwickeln sich mehr oder weniger fokale Nekrosen, die ihre größte Ausdehnung bei Säugetieren mit einhöhligen Magen in der Leber, bei erwachsenen Wiederkäuern im Gehirn und beim Geflügel im Myocard erreichen. Gray (36) berichtet, daß sie entlang der Blutgefäße entstünden. Das Bacterium scheine zuerst das Gefäßendothel anzugreifen, woraus Thrombusbildung, Gefäßzerreißen und Nekrose des umliegenden Gewebes resultiere. Die Listerien selbst würden eher in der Peripherie der Nekrose als in deren Zentrum angetroffen, häufig lägen sie auch intrazellulär.

Daneben fände man andere typische Gewebsschädigungen, die sich durch mehr proliferativen Charakter auszeichneten und schon seit langem als miliare Leberknötchen, Pseudotuberkulose, Argyrophilen-Sepsis bekannt, bisher aber nicht gedeutet werden konnten (84). Sie würden am häufigsten in der Leber infizierter Neugeborener gefunden, woher sich auch der von P o t e l

und Mitarbeitern (70) geprägte Begriff "Granulomatosis infantiseptica" ableite. Bei Versuchen mit Kaninchenmilz-Kulturen habe Smith gefunden, daß sich in diesen ähnliche Granulome 24 Stunden bis vier Tage nach erfolgter Infektion mit *Listeria monocytogenes* entwickelten, die vom Sinus-Endothel der Milz ausgingen (87). Am Rand der Granulome traten große Macrophagen auf, die Monocyten täuschend ähnlich sahen, so daß wahrscheinlich Beziehungen zwischen diesen Granulomen und der großen Zahl von Monocyten beständen, die man gewöhnlich im peripheren Blute von Tieren mit diesem Typ der Listerien-Infektion fände; eine Feststellung, die dadurch, daß das Sinus-Endothel der Milz zum rethothelialen System gehöre, noch besonders interessant werde.

Makroskopisch kommt es bei der natürlichen Listeriose häufig zu starken Pericard-, Pleural- und Peritonealergüssen, deren bernsteingelbes Exsudat im Reagenzglas rasch gerinnt und eine große Menge von Tripelphosphatkristallen enthält (84).

IV. VERÄNDERUNGEN DES WEISSEN BLUTBILDES IM VERLAUF VON INFEKTIONEN, INSBESONDERE MIT *LISTERIA MONOCYTOGENES*

Gelingt es Infektionserregern, die äußeren Abwehrschranken eines warmblütigen Lebewesens zu durchbrechen und in den Körper einzudringen, so entfaltet sich zwischen ihnen und den dem rethothelialen System entstammenden humoralen und zellulären Abwehrkräften des Organismus der für den Ausgang der Infektion entscheidende Kampf. Dieser findet bald seinen Niederschlag in qualitativen und quantitativen Veränderungen des weißen Blutbildes (98).

Die quantitativen Veränderungen äußern sich in Vermehrung oder Verminderung der Zellen; die qualitativen Abweichungen dagegen bestehen unter anderem in Größen-, Form- und Färbungsveränderungen und im Auftreten von normalerweise nicht im Blute vorkommender Zellen.

Die Gesamtleukozytenzahl wird gewöhnlich in absoluter Zahl, die Anzahl der einzelnen Zellarten allgemein in Prozenten, bezogen auf die Gesamtzahl, ausgedrückt. Man spricht bei einer Vermehrung sämtlicher Leukozyten, also aller unterschiedlicher Zellarten des weißen Blutbildes, von Leukozytose, bei einer Verminderung von Leukopenie. Bei einer Vermehrung bzw. Verminderung der einzelnen Zellart spricht man von neutrophiler, eosinophiler, basophiler Leukozytose bzw. Leukopenie, von Lymphozytose bzw. Lymphopenie, von Monocytozytose bzw. Monopenie. Diese auch als leukozytäre Reaktion bezeichneten Vorgänge sind das wichtigste blutsymptomatische Ausdrucksmittel, das über den Funktionszustand der leukopoetischen Organsysteme und damit über die Abwehrreser-

ven überhaupt eine Aussage macht, zugleich aber auch einen Schluß über die Art und Stärke des vorliegenden Infektionsreizes zuläßt (98). So kann ein geringer, von Infektionserregern ausgehender Reiz zur Leukozytose, ein hochgradiger aber zur Leukopenie führen. Leukozytensturz bei Organismen mit normalen Kraftreserven wird auch als Symptom für Einwirkung von Toxinen (20) und Viren (79) gewertet. Fehlen einer Leukozytose kann bedeuten, daß der betreffende Reiz auf das hämatopoetische System keinen Einfluß hat oder daß dessen Reaktionsfähigkeit bereits erloschen ist. Ein plötzlich starkes Ansteigen der Leukozytenzahl dagegen kann den Einbruch einer heftigen Körperschädigung, aber auch die noch gute Reaktionsfähigkeit der Blutbildungsstätten andeuten.

Schwankungen in der Zahl der Leukozyten kommen nicht nur im Verlauf von Infektionen vor: Der Tagesablauf, die Nahrungsaufnahme, Reizungen von Parasympathicus und Sympathicus führen unter anderem zu physiologischen Schwankungen der Leukozytenzahl (83). Zu den wichtigsten pathologischen Leukozytosen gehört die nach Eindringen von Krankheitskeimen mögliche Infektions- und nach Blutungen auftretende posthämorrhagische Leukozytose (9).

Listerien rufen eine leukozytäre bzw. monocytäre Reaktion im infizierten Organismus hervor. Ihre Fähigkeit, im peripheren Blute eine Monocytose zu erzeugen, ist an ihre Lipoidfraktion gebunden, wurde von Stanley (88) entdeckt und als M. P. A. = Monocytose produzierendes Agens bezeichnet. Doch tritt sie nicht bei allen infizierten Individuen auf. Am häufigsten wird sie bei Nagern und Hühnern gesehen. Intravenöse Injektion lebender Listerien ruft bei Kaninchen am 3. oder 4. Tag post infectionem eine deutliche Monocytose im peripheren Blute hervor (84). Außer Monocyten sind noch schwer differenzierbare monocytoide Zellen, die englische Autoren als "borderline cells" bezeichneten, beobachtet worden. Ebenso wurden bei bestehender Monocytose basophile Leukozytosen gesehen (84). Bei einem an Listeriose erkrankten Hunde wurde eine 25 %ige Monocytose gefunden (11). Pallaske (65) stellte bei nicht tödlich mit *Listeria monocytogenes* künstlich infizierten Hühnern eine Vermehrung der großen Mononukleären auf das zehn- bis zwölfwache fest, die sich nach vierzehn Tagen bis drei Wochen wieder normalisierte.

Bei Großtieren, vor allem den Wiederkäuern fehlen Monocytosen praktisch immer (84). Beim Menschen werden Monocytosen regelmäßig nur bei der adenoiden Verlaufsform der Listeriose beobachtet (68). Sie gelten wie beim Tier, wo zeitweilig der Erreger des Rotlaufs eine Monocytenvermehrung hervorruft, durchaus nicht als pathognomonisch, da sich Infektionskrankheiten

anderer Ätiologie hinter ihr verbergen können, als deren Hauptvertreter das durch ein oder mehrere Virusarten hervorgerufene Pfeiffersche Drüsenfieber gilt (84). Wie bei der adenoiden Verlaufsform der Listeriose kommt es hier nicht nur zur Monocytose, einer speziell auf die Monocyten beschränkten Zellvermehrung, sondern zur Mononukleose, einer Vermehrung aller mononukleären Elemente des Blutes, als welche gelten: kleine und große Lymphocyten, lymphoide Monocyten, Monocyten, Plasmazellen (58).

Blutmorphologische Untersuchungen sind nicht in der Lage, die auf unterschiedlicher Ätiologie beruhenden Mononukleososen des Menschen voneinander abzugrenzen, doch ermöglicht zeitweilig ein von Paul und Bunnell (67) angegebener Test, der auf der Tatsache aufbaut, daß Menschen mit Pfeifferschem Drüsenfieber häufig Agglutinine gegen die Erythrozyten der Schafe bilden, die noch in Verdünnungen von 1 : 64 und darüber wirksam sind, listerienbedingte Mononukleososen abzugrenzen. Listerien- und virusbedingte Mischinfektionen sind möglich (84). Gelegentlich werden in den Frühstadien der menschlichen Listeriose des Zentralnervensystems noch Monocytosen beobachtet, sie gelten aber nicht als regelmäßige Erscheinung (84).

Der Ablauf einer Infektionskrankheit ist hämatologisch nicht nur durch Vermehrung bzw. Verminderung der verschiedenen leukozytären Elemente gekennzeichnet. Auch an den Kernen der betreffenden Leukozyten, insbesondere der myeloischen Reihe, sind gesetzmäßige Abläufe erkennbar. Beim normalen Blutbild überwiegen, falls es sich nicht um ein lymphozytäres handelt, wie es zum Beispiel bei unseren Wiederkäuern und bei Mäusen vorkommt, die Granulozyten mit mehrfach segmentiertem Kern, während die Granulozyten bzw. ihre Vorstufen mit nicht segmentiertem Kern, die sogenannten Stabkernigen, die die jüngeren Elemente des Blutes darstellen, nur in geringerer Zahl vorhanden sind (98). Nach der Infektion können die stabkernigen weißen Blutzellen relativ oder auch absolut zunehmen, ein Vorgang, den Arneith (3) als "Kernverschiebung nach links" bezeichnet. Blutsymptomatisch bedeutet er, daß das myeloische System die betreffenden Abwehrelemente rascher heranbildet und ausstößt, ein Vorgang, der, falls nicht völlig unausgereifte Zellen ins Blut gelangen, positiv zu bewerten ist. Der umgekehrte Vorgang, nämlich das Fehlen solcher wenig segmentierter Zellen, somit das Überwiegen gealterter Formen, wird von Arneith als "Kernverschiebung nach rechts" bezeichnet. Er gilt als Zeichen von Funktionschwäche des Knochenmarks und ist daher negativ zu bewerten.

Die gesamten leukozytären Reaktionen des Körpers verlaufen im Gefolge einer Infektionskrankheit mehr oder weniger nach bestimmten Regeln. Schilling (82) nennt beim Menschen folgende Reaktionsabschnitte:

1. Die neutrophile Kampfphase

Diese bringt den Höhepunkt des Kampfes zwischen den angreifenden Erregern und den Abwehrkräften des Organismus zum Ausdruck und ist gekennzeichnet durch Vermehrung der Neutrophilen mit Kernverschiebung nach links, Verminderung der Lymphozyten, Fehlen der Eosinophilen und reifen Blutmonocyten.

2. Die monocytäre Kampf- oder Überwindungsphase

Sie äußert sich durch Abnahme der Neutrophilen und der Kernverschiebung, Zunahme der Lympho- und Monocyten und Wiedererscheinen der Eosinophilen, so daß man auch von einer "Morgenröte der Genesung" spricht.

3. Die lymphocytäre Heilphase

Sie deutet die fortschreitende Heilung an und ist gekennzeichnet durch die Rückkehr der Neutrophilen und der Kernverschiebung zur Norm, durch Vermehrung der Lymphocyten und Eosinophilen.

Es steht fest, daß die hämatologischen Veränderungen beim Pfeifferschen Drüsenfieber und der Monocytenangina des Menschen gänzlich anders verlaufen als die eben geschilderten Vorgänge. Hier kommt es als konstantes Merkmal zum Anstieg der mononukleären Elemente zeitweilig bis zu 70 %. Daneben kann eine Leukozytose bestehen (58).

Bei der menschlichen Listeriose des Zentralnervensystems besteht regelmäßig eine Leukozytose mit vorwiegender Granulozytose. Bilder, die an die infektiöse Mononukleose erinnern, sind in den Frühstadien der Krankheit gesehen worden (84).

Bei der menschlichen Neugeborenen-Listeriose wurden Leukozytosen mit Linksverschiebung und Auftreten unreifer weißer und roter Zellen gesehen, Monocytosen fand man nur vereinzelt. Das Blutbild der infizierten Mütter dagegen war, ähnlich wie ihre klinische Erkrankung, in der Regel unauffällig. Vereinzelt kamen Monocytosen, gelegentlich auch Leukozytosen mit Links- und Rechtsverschiebung vor (84).

Listerieninfizierte Schafe zeigen oft Leukozytose bei gleichzeitiger Lymphopenie (84).

Beim natürlich erkrankten Rind wurden sowohl Leukopenien wie Leukozytosen gefunden, die von Graham, Hester und Levine (27) mit dem Hinweis gedeutet werden, daß die Untersuchungen während verschiedener Krankheitsstadien vorgenommen wurden. Nach experimenteller Infektion kommt es an-

fänglich meist zu einer Leukozytose, der eine Leukopenie folgt, die aber fehlen kann.

Bei mit Listerien infizierten Mäusen sind, da es sich um Nagetiere handelt, Monocyosen zu erwarten. Weitere Reaktionen ihres hämatopoetischen Systems im Verlauf einer experimentellen Listeriose sind in der Lage, Aufschlüsse über den Infektionsablauf zu geben. Da aber selbst das morphologische Blutbild des Menschen und der Großtiere gemeinhin keine für eine Infektionskrankheit pathognomonischen Symptome liefert sondern nur in der Gesamtheit aller Krankheitszeichen zu deuten ist (98), sind die Blutbilder dieser auf niedriger Stufe stehenden, wenig differenzierten Tiere mit noch größerer Vorsicht zu deuten.

V. DIE NORMALEN LEUKOZYTENVERHÄLTNISSE BEI DER WEISSEN MAUS

1. Die Leukozytenzahlen

Die in der Literatur angegebenen Zahlen für die weißen Blutkörperchen weisen Schwankungen zwischen 3960 bis zu 42 000 auf. Nach Schermer (80) liegen die Ursachen für diese Extreme in der Hauptsache in der Technik der Blutentnahme. Durch Quetschen am Schwanz beigemengte Gewebsflüssigkeit oder infolge wiederholter Blutentnahme eingetretene Reaktionen (posthämorrhagische Leukozytosen) und Entzündungen sollen in erster Linie verantwortlich sein. Als Normalwerte werden von ihm Zahlen von 8 000 bis 10 000 angegeben.

2. Die Leukozytenarten

a) Die neutrophilen Granulozyten

Diese Bezeichnung hat nur vom vergleichenden Standpunkt ihre Berechtigung, zumal eine Granulation, einzelne rötlich violette Körnchen in schwachgraublau gefärbtem Protoplasma, wenn überhaupt vorhanden, nur sehr spärlich und schattenhaft ist. Der Kern bildet meist einen mit zahlreichen Einschnürungen versehenen Ring. Er kann auch in Segmente zerfallen, die mit feinen Fäden in Verbindung stehen (segment-kernig). Bei jugendlichen Formen ist die Pyknose weniger ausgeprägt. Der Kern zeigt ein breites Band mit geringeren Einschnürungen (stabkernig). In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle werden die Zahlenverhältnisse mit 20 bis 30 % angegeben.

b) Die basophilen Leukozyten

Sie kommen in der Regel im peripheren Blut nicht, wenn überhaupt nur bis 1 % vor. Ihre Granulation ist oft so dicht und dunkel, daß von einer Zell-

struktur nichts mehr wahrzunehmen ist. Aus diesem Grunde werden sie auch als basophile Kugelzellhaufen bezeichnet.

c) Die eosinophilen Leukozyten

Sie sind nicht immer leicht zu identifizieren und weisen eine dichte, schmutzig braunrote Granulation auf. Ihr Anteil wird von Schermer mit 0 bis 7 % angegeben.

d) Die Lymphozyten

Aus ihnen wird der größte Teil der weißen Blutkörperchen gebildet. Die meisten Werte liegen zwischen 50 und 70 %. Es kann zwischen großen und kleinen Lymphozyten unterschieden werden, doch kommen Übergangsformen vor.

e) Die Monozyten

In der Literatur werden Werte bis zu 12 % angegeben. Schermer fand sie dagegen nur bis zu 2 %. Sie stellen die größten Zellen des Blutes dar (bis zu 7 μ). Sie besitzen einen stark eingebuchteten oder gelappten, wenig pyknotischen Kern, sowie ein graublaues, netzartiges, auch fein granuliert erscheinendes Protoplasma.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. MATERIAL UND TECHNIK

Als Versuchstiere dienten 15 bis 20 g schwere weiße Mäuse beiderlei Geschlechts. Sie wurden in Gläsern gehalten und während länger dauernder Versuche, bei denen die Gefahr einer Reinfektion bestand, in den Gläsern auf Drahtgitter gesetzt. Gefüttert wurden sie mit Hafer; als Tränkflüssigkeit diente Wasser.

Zur Infektion wurde ein aus einem an der Bayerischen Landesanstalt für Tierseuchenbekämpfung im Herbst 1957 zerlegten Hasen isolierter Listerienstamm vom Serotyp 4b verwandt, der auf Blutagar im Kühlschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$ gehalten und alle zwölf Wochen überimpft wurde. Seine Kolonien waren glatt, von einem gut ausgeprägten betahämolytischen Hof umgeben. Die Keime selbst zeigten nach 24-stündiger Bebrütung kokkoide Gestalt und färbten sich grampositiv.

Zur Infektion der Mäuse in den Versuchsreihen 1, 2, 4, 7, 9 und 11 wurde eine 1%ige Traubenzuckerbouillonkultur dieses Stammes verwandt, die bei Versuch 1, 2 und 4 24 Stunden lang bei $+37^{\circ}\text{C}$ bebrütet wurde. In den Versuchsreihen 5, 6, 8 und 10 wurde Listerienkultur benutzt, die im selben Nährmedium 14 Tage lang bei Temperaturen um $+4^{\circ}\text{C}$ angereichert worden war. In Versuch 1, 2 und 5 wurde Weißbrot mit Listerien-Bouillonkultur getränkt und verfüttert; für die Versuche 4, 6, 7, 8, 9, 10 und 11 wurden die Kulturen jeweils 15 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, die überstehende Bouillon abgeschüttet und die Bakterien in physiologischer NaCl wieder aufgeschwemmt. Die entstehende Suspension wurde auf eine Dichte $\frac{1}{3}$ eingestellt, die der Trübung einer Vergleichssuspension entsprach, die aus 97 cm^3 einer 1%igen Schwefelsäurelösung und 3 cm^3 einer 1%igen Bariumchloridlösung hergestellt wurde. Von dieser Suspension erhielten die Mäuse der vierten Versuchsreihe $0,2\text{ cm}^3$ subcutan injiziert. Bei Versuch 6, 7, 8 und 9 wurden per Schlundsonde jeweils 1 cm^3 verabreicht. Für die 10. und 11. Versuchsreihe wurde die Suspension mit Glasperlen 16 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt, anschließend durch ein Seitzfilter filtriert und das bakterienfreie Filtrat in der Dosis von 1 cm^3 subcutan verimpft. - Die Versuche 3 und 12 dienten als Kontrollen. -

Zur Prüfung der Toxizität und Pathogenität der aus Mäusen isolierten Coli-Keime und Listerien wurden diese nach 24-stündiger Bebrütung auf gewöhnlichem Nähragar mittels Spatels und physiologischer NaCl abgeschwemmt, zentrifugiert und nach Abschütten des Überstandes wieder in physiologischer NaCl aufge-

schwemmt und auf Bariumsulfatdichte (97, 3) eingestellt.

Als Nährmedien dienen:

1. Pferdeblutagar
2. Gewöhnlicher 2 %iger Nähragar
3. Lakmus-Laktose-Agar nach Drigalski
4. Endo-Agar
5. Brillantgrün-Phenolrot-Agar nach Kauffmann
6. Gewöhnliche Rindfleischbouillon
7. 1 %ige Traubenzuckerbouillon

Zur Differenzierung der Coli-Bakterien dienen:

1. Das Nährmedium nach Clark und Lubs zur Methylrotprobe (Indik.: 3 bis 5 Tropfen einer 0, 04 %igen alkoholischen Methylrotlösung) und zur Voges-Proskauer-Reaktion (Indikator: 3 cm³ einer 10 %igen KOH-Lösung)
2. Trypsin-Bouillon (Indikator: Pringsheimsche Lösung)
3. Harnstoff-Bouillon (Indikator: Phenolphthalein)
4. Dextrose, Saccharose, Laktose in 1 %iger Lösung in Peptonwasser (Indikator: Bromthymolblau)

Die Prüfung der Voges-Proskauer-Reaktion wurde nach sechstätiger Bebrütung bei 37° C vorgenommen. Die übrigen Nährmedien wurden alle 24 Stunden über einen Zeitraum von zehn Tagen kontrolliert.

In Einzelfällen diente zur Abgrenzung coliformer Keime gegen Bakterien der Paratyphus-Enteritis-Gruppe ein spezifisches Mischserum gegen letztgenannte Bakterien.

Die Sperma-Agglutination wurde mit aus der Chirurgischen Tier-Klinik der Universität München bezogenem Hundesperma ausgeführt, dessen Dichte auf 60 000 pro mm³ eingestellt war und das mit 0, 3 %igem Formalinzusatz versehen im Kühlschrank aufbewahrt wurde. Die Aufschwemmungen der zu prüfenden Coli-Bakterien waren auf eine Dichte eingestellt, die der Trübung einer Mischung von 9, 9 cm³ einer 1 %igen Schwefelsäure-Lösung und 0, 1 cm³ einer 1 %igen Bariumchloridlösung entsprach. Sowohl von der Spermien-Aufschwemmung als von der Colibakterien-Suspension wurde je ein größerer Tropfen im Verhältnis 1 : 1 mittels kleiner Pipetten auf einen Objektträger gebracht, die beiden Flüssigkeiten durch vorsichtiges Hin- und Herneigen gut vermischt und die eintretende Reaktion makroskopisch und mikroskopisch bei schwacher Vergrößerung (100fach) beobachtet. Waren alle vorhandenen Spermien verklumpt, so wurde die Reaktion als vollständig oder +++, lagen nur

einzelne frei als gut oder ++, lagen die meisten frei als schwach oder + bezeichnet.

Die biochemische Prüfung der von Mäusen isolierten Listerien erfolgte in folgenden Nährmedien: Trypsin-Bouillon, Harnstoff-Bouillon, Aesculin-Bouillon (Indikator: Wässrige Lösung von Eisencitrat), Maltose, Rhamnose, Saccharose, Laktose, Arabinose in 1 %iger Lösung in Peptonwasser mit Bromkresolpurpur als Indikator. Die Reaktionen wurden über einen Zeitraum von 14 Tagen kontrolliert.

Die Prüfung der differentialdiagnostisch wichtigen Beweglichkeit von Listerien erfolgte im hängenden Tropfen nach 24 bis 48 stündiger Bebrütung einer Bouillonkultur bei Zimmertemperatur.

Zur Feststellung der Morphologie und des färberischen Verhaltens wurden die Keime nach Gram gefärbt.

Die für die Blutbilder benötigten Blutmengen wurden durch Abschneiden eines Stückchens des mit Äther desinfizierten Mäuseschwanzes gewonnen. Zur weitestmöglichen Vermeidung einer durch Nachblutungen geförderten posthämorrhagischen Leukozytose wurde die Schwanzwunde in den Versuchsreihen 10, 11 und 12 mit heißer Schere verschorft.

Die Verdünnung des Blutes erfolgte in Leukopipetten mittels 3 %iger Essigsäure, die Auszählung der Leukozyten in der Zählkammer nach Thoma-Zeiss.

Die Differenzierung und Auszählung der weißen Blutkörperchen des relativen Blutbildes erfolgte bei Ölimmersion im nach Pappenheim gefärbten Blutaussstrich; wurden in diesem Bakterien gefunden, so gab ein Grampräparat Aufschluß über deren färberisches Verhalten.

Die einzelnen Leukozytenarten werden im Versuchsprotokoll ohne nähere Bezeichnung in einer bestimmten Reihenfolge angegeben. Zum Beispiel bedeutet nachstehende Zahlenreihe:

13, 1; 3, 0; 49, 29; 1; 4;

Segmentkernige Granulozyten:

neutrophile: 13

eosinophile: 1

Stabkernige Granulozyten:

neutrophile: 3

eosinophile: 0

Lymphozyten:

kleine: 49

große: 29

Monocyten: 1

Fragliche Zellgruppe: 4

Die Entblutung der narkotisierten und mit Alkohol übergossenen Mäuse erfolgte durch Axillarschnitt, wobei das Blut mit einer kleinen Injektionsspritze ohne Kanüle aufgefangen und dann wieder vorsichtig zwecks Vermeidung von Hämolyse in ein Agglutinationsröhrchen entleert wurde. Die dünnen Mäusegefäße neigen nach noch nicht vollständiger Entblutung zur spontanen Blutstillung, so daß man nach Wiederholung des Axillarschnittes auf der anderen Seite die Entblutung vervollständigen und mehr Blut gewinnen kann. Nun wurde die Haut nach beiden Seiten hin vom "Peritoneum" abpräpariert und die Maus nochmals mit Alkohol übergossen. Mittels flambierter Schere und Pinzette wurde in der Nähe der Symphyse unter Vermeidung einer Darmverletzung die Bauchhöhle eröffnet und das "Peritoneum" bis zu den Rippenbögen, die geschont wurden und an diesen entlang abpräpariert und zur Seite gezogen. - Die Eröffnung der Brusthöhle erfolgte im Sternalbereich. Die Brustwand wurde unter Schonung der Rippenbögen und des Zwerchfells an beiden Seiten abgetragen, so daß die Lunge und das meist noch schlagende Herz gut sichtbar wurden.

Die Beimpfung der in Felder eingeteilten Blutplatten geschah unter möglichst sterilen Kautelen in nachstehender Reihenfolge:

1. Ausstreichen eines Lungenstückchens; die Spitzenlappen wurden bevorzugt.
2. Ausstreichen eines Blutropfens aus dem durch Abschneiden der Herzspitze eröffneten Herzen.
3. Anstechen der Gallenblase mit einer vorher angezogenen Kapillarpipette, die sich infolge der Kapillarwirkung augenblicklich füllte und Ausblasen der Galle auf den entsprechenden Nährboden. Das Anstechen der gefüllten Gallenblase gelang am besten, wenn mit einer anatomischen Pinzette der Blasen Hals fixiert wurde. Ein ausreichender Füllungszustand der Gallenblase wurde durch vortägige Fütterung der Mäuse mit Speck erzielt.
4. Ausstreichen eines Leberstückchens, das möglichst weit von der Gallenblase entfernt gewählt wurde.
5. Die Milz wurde aus der Maus herausgenommen, halbiert und mit der frischen Schnittfläche der Nährboden betupft.
6. Mit der linken Niere wurde in gleicher Weise verfahren.
7. Die Mesenteriallymphknoten findet man mit einiger Übung nach Hochklappen des Magens im Darmgekröse in der Nähe des Pylorus. Vor dem Ausstreichen wurden sie mit einer sterilen anatomischen Pinzette zerquetscht.

8. Um bei eventueller Bakteriämie und Septikämie in den Darngefäßen vorhandene Bakterien zu vernichten wurde vor Eröffnung von Duodenum und Rectum bzw. Mitteldarm der betreffende Darmabschnitt mit glühender Öse verschorft, danach mit steriler Schere durchschnitten. Anschließend wurde etwas Darminhalt mittels ausgeglühter Öse auf den Nährboden verbracht.
9. Der PH-Wert des Duodenalinhaltes wurde mit Merck-Spezial-Indikator-Papier im eröffneten Darm gemessen.
10. Zwecks Anlegung einer Kultur aus Hirn und Meningen wurde der Kopf der Maus mit Alkohol übergossen, dorsal die Kopfhaut so weit wie möglich abgetrennt und der Schädel mit einer im Bunsenbrenner stark erhitzten Schere eröffnet. Mittels steriler Öse wurde etwas Gehirnbrei auf dem Blutagar ausgebreitet.

Das von den Mäusen gewonnene Blut wurde im Kühlschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Das zur Agglutination benötigte Antigen wurde aus dem Infektionsstamm hergestellt, die serologische Untersuchung im Wasserbad bei $+50^{\circ}\text{C}$ vorgenommen (84).

Eine Unterdrückung des Wachstums von *Listeria monocytogenes* aus Mischkulturen mit *Escherichia coli* durch Züchtung auf Auslesenährböden (Endo-, Dragalski-, Kauffmann-Platte) gelang nicht. Doch wurde eine Trennung von *E. coli* und Listerien durch fraktionierte Verimpfung hoher Verdünnungen in physiologischer Kochsalzlösung erreicht. Später wurde so verfahren, daß Mischkulturen in Rindfleischbouillon bebrütet wurden, bis schwaches Wachstum erkennbar war. Zur Listerienanreicherung kamen die Bouillonkulturen sodann in den Kühlschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$.

Die in Einzelfällen in üblicher Weise hergestellten histologischen Präparate wurden mit Hämatoxylin, wenn erforderlich mit Sudan III gefärbt.

II. VERSUCHSANORDNUNG

Es wurde die perorale Infektion bevorzugt, weil diese dem natürlichen Infektionsweg am ehesten entsprechen dürfte.

Folgende Versuchsreihen wurden zunächst vorgesehen:

1. Perorale Infektion von 30 nicht geschädigten Mäusen.
2. Perorale Infektion einer durch Hunger und Kälte geschädigten Mäusegruppe.
3. Als Kontrolle sollten weitere Mäuse dienen, die zwar Hunger und Kälte ausgesetzt, aber nicht mit Listerien infiziert wurden.
4. Subcutane Infektion einer Mäusegruppe.

III. VERSUCHE UND VERSUCHSERGEBNISSE

1. Versuch I

a) Versuchsanordnung

Zunächst wurden bei fünf nichtinfizierten Mäusen das absolute und relative Blutbild sowie der Listerien - 0 - Agglutinationstiter bestimmt. Zur Feststellung eines Bakterien-Wachstums wurden die Organe der getöteten Tiere untersucht. Im Duodenum wurde wie auch später bei den infizierten Tieren der PH-Wert bestimmt und den im Duodenum vorkommenden Coli-Bakterien, deren Identität mikroskopisch mittels der Färbung nach Gram, biochemisch-kulturell mit Hilfe der Drigalski-Platte, der kleinen bunten Reihe, der Methylrot- und Voges-Proskauer-Reaktion geprüft wurde, besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Über die Toxizität der isolierten Bakterien wurde Aufschluß zu erlangen versucht:

1. Morphologisch durch die mikroskopische Untersuchung eines nach Gram gefärbten Ausstrichpräparates.
2. Kulturell-biochemisch auf Grund:
 - a) ihres möglichen Hämolysevermögens auf der Blutplatte,
 - b) ihrer eventuell vorhandenen Fähigkeit zu Saccharose-Spaltung in einem Arbeitsgang mit der zur Identifizierung notwendigen kleinen bunten Reihe,
3. Mittels der Sperma-Agglutination nach Rolle und Kalich.
4. In Einzelfällen durch subcutane Verimpfung auf weiße Mäuse.

Die übrigen 25 Mäuse wurden mit in einer 24 Stunden bebrüteten Listerien-Bouillonkultur getränktem Weißbrot gefüttert. Das Brot wurde zum restlosen Verzehr im Käfig belassen, die Tiere während dieser Zeit nicht gefüttert.

Im Hinblick auf die gestellte Aufgabe ergaben sich folgende zu untersuchenden Fragen:

Geht die Infektion bei allen Mäusen an oder nur bei einzelnen?

Welchen Weg nehmen die Bakterien beim Eindringen in den Tierkörper, und ist dieser Weg immer derselbe?

Verbleiben die Listerien im Darm, und wie lange sind sie dort anzutreffen?

Führt die Listerieninfektion zu einer primären oder sekundären Bakteriämie oder zu einer Sepsis?

Wie werden die Keime aus dem Mäuseorganismus ausgeschieden?

Erleiden sie in der Maus Veränderungen morphologisch kultureller Art, und ändern sich ihre krankmachenden Eigenschaften?

Wie lange bleiben die infizierten Mäuse Keimträger?

Die Beantwortung sollte wie folgt versucht werden:

Durch Sektion der ersten beiden Mäuse etwa sechs Stunden post infectionem und weiterer Mäuse in regelmäßigen Zeitabständen sowie durch Verimpfen von:

- a) Lunge,
- b) Herzblut,
- c) Galle,
- d) Leber,
- e) Milz,
- f) Niere,
- g) Mesenteriallymphknoten,
- h) Duodenalinhalt,
- i) Rectalinhalt,
- j) Hirn auf Blutagar.

Durch morphologisch-kulturelle und biochemische Untersuchung der aus den genannten Organen isolierten Keime.

Die Frage des Keimträgertums wurde zu klären versucht durch Sektion einer Mäusegruppe erst längere Zeit nach der Infektion.

Eine krankmachende Wirkung der Listerien bei den Mäusen selbst würde sich vermutlich äußern in verändertem Benehmen, in Veränderungen des absoluten und relativen Blutbildes, in pathologisch-anatomischen oder histo-pathologisch-anatomischen Veränderungen der Organe; als Anzeichen einer Infektionsabwehr müßte eine Antikörperbildung zu werten sein. Diese genannten Faktoren sollten besonders beachtet werden.

Auskunft über die Frage, ob sich die krankmachenden Eigenschaften von *Listeria monocytogenes* durch Tierpassagen verändern, wurde durch subcutanes Verimpfen von aus Mäuseorganen isolierten Listerien auf andere Mäuse zu erlangen versucht.

Wenn kranke Mäuse vorhanden waren, so wurden diese für die Sektion ausgewählt.

b) Versuchsergebnisse

a) Ergebnisse der vor der Infektion vorgenommenen Untersuchungen:

Alle Mäuse machen vor der Sektion einen gesunden Eindruck.

Maus 1:

Leukozytenzahl: 7800

Diff. -Blutbild: 13, 1; 3, 0; 49, 29; 1; 4;

0-Titer: 1 : 200

PH-Wert im Duodenum: 5, 6

Blutplatten:

1. Duodenum: keimfrei
2. Rectum: Ausstrichfeld übersät mit runden, erhabenen, undurchsichtigen Kolonien, die nach 24-stündiger¹⁾ Bebrütung einen Durchmesser von etwa 4 mm aufweisen. Der Nährboden selbst ist in der Umgebung dieser Kolonien etwas dunkel verfärbt. Keine Hämolyse.

Drigalski-Platte:

Nährboden aufgehellt und rötlich verfärbt, Kolonie-Morphologie ähnlich wie auf der Blutplatte. Kein Schleimwall nach Stehenlassen bei Zimmertemperatur.

Mikroskopische Untersuchung:

Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden. Keine weitere Differenzierung, wahrscheinlich *Escherichia coli*.

Maus 2:

Leukozytenzahl: 5800

Diff. -Blutbild: 19, 1; 3, 0; 48, 23; 2; 4;

0-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 5

Blutplatten:

1. Duodenum: Mehrere plätzchenähnliche Kolonien, die sich in die Nährbodenoberfläche eingesenkt haben und nach 24 stdiger Bebrütung einen Durchmesser von etwa 2 mm aufweisen. Weißliche Pigmentbildung.
2. Rectum: Die gleichen Kolonien wie bei Maus 1. Gleiches Verhalten auch auf der Drigalski-Platte. Sie werden im weiteren Versuchsprotokoll als coliforme Kolonien bezeichnet.

1) stündiger = stdiger

Mikroskopische Untersuchung:

Ad. 1.) Grampositive Staphylococcen. Diagnose: *Micrococcus albus*.

Ad 2.) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden. Keine weitere Differenzierung. Wahrscheinlich *Escherichia coli*.

Maus 3:

Leukozytenzahl: 8800

Diff. -Blutbild: 19,2; 4, 0; 64, 10; 1; 0;

Als Besonderheit wird in diesem Ausstrich ein basophiler Kugelzellhaufen gefunden.

0-Titer: 1 : 200

PH-Wert im Duodenum: 5, 6

Blutplatten und mikroskopische Untersuchung: Wie Maus 1

Maus 4:

Leukozytenzahl: 6000

Diff. -Blutbild: 38, 0; 5, 0; 34, 17; 3; 3;

0-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 7

Blutplatten:

1. Duodenum: Wie Maus 2 und 3 coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

2. Rectum: Wie Maus 1

Mikroskopische Untersuchung:

Die Keime aus den coliformen Kolonien des Duodenums erweisen sich als gram-negative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Verhalten auf der Drigalski-Platte: Wie bei Maus 1

Biochemische Prüfung:

Methylrotprobe: positiv (+)

Voges-Proskauer-Reaktion: negativ (-)

Trypsin-Bouillon: + (48 Std.) ¹⁾

Harnstoff-Bouillon: -

Dextrose: + (24 Std.)

Laktose: + (24 Std.)

Saccharose: -

Sperma-Agglutination: -

1) + (48 Std.) = positiv nach 48 Stunden

Maus 5:

Leukozytenzahl: 9400

Diff. -Blutbild: 30, 0; 8, 0; 42, 15; 1; 4;

0-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 8

Blutplatten: Wie bei Maus 1

- b) Ergebnisse der nach der Infektion vorgenommenen Untersuchungen;
insgesamt stehen 25 Mäuse im Versuch:

Sektionszeitpunkt: 6 Stunden nach der Infektion

Maus 6:

Klinisches Bild: ungestört

Path. -anatom. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 7600

Diff. -Blutbild: 16, 1; 4, 0; 57, 13; 3; 4;

0-Titer: 1 : 200

PH-Wert im Duodenum: 5, 8

Blutplatten:

1. Duodenum: Das Ausstrichfeld ist übersät mit zahlreichen runden, erhabenen Kolonien von milchglasähnlicher Farbe und glänzender Oberfläche, die nach 24 bis 48 stdiger Bebrütung bei + 37^o C einen Durchmesser von etwa 2 mm aufweisen. Sie zeigen einen ausgeprägten beta-hämolytischen Hof, der nach Stehenlassen der Platte bei Zimmertemperatur noch besser sichtbar wird. Die Kolonien wachsen bei dieser Temperatur noch weiter und nehmen eine Farbe an, die an mit einer Glasurschicht versehenes weißes Porzellan erinnert. Auch bilden sie nach mehrtäglichem Stehen eine 1 bis 2 mm breite flache Randzone aus, die sich von der ursprünglichen Kolonie abhebt. Derartige Kolonien werden im weiteren Versuchsprotokoll als Glattformen der Listerien-Kolonien bezeichnet.
2. Rectum: Mehrere Kolonien wie bei den vor der Infektion seziierten Mäusen.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1.) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Ad 2.) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Biochemische Prüfung der grampositiven Stäbchen:

Trypsin-Bouillon: -

Hamstoff-Bouillon: -

Aesculin-Bouillon: + (24 Std.)

Rhamnose: + (72 Std.)

Maltose:	+ (72 Std.)
Saccharose:	+ (8 Tage)
Laktose:	-
Arabinose:	-

Diagnose: *Listeria monocytogenes*

Maus 7:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anatom. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 7200

Diff. -Blutbild: 30, 2; 6, 2; 11, 45; 2; 2;

O-Titer: 1 : 100

PH-Wert im Duodenum: 5, 9

Blutplatten:

1. Duodenum: Es treten zahlreiche Kolonien auf, die nach 24 bis 48 stdiger Bebrütung erhabener sind und auch mehr in die Breite gehen als die sonst gesehenen coliformen Kolonien. Ihr Durchmesser beträgt etwa 5 - 6 mm. Sie sind heller gefärbt als die bisher gesehenen Kolonien von *E. coli*. Ihre Farbe ist milchglasähnlich bis schmutzig-grau. Die Oberfläche glänzt. Manchmal besitzen sie einen hellen, erhabenen Knopf und sind zwiebelähnlich konzentrisch geschichtet. Von Ring zu Ring fällt die Kolonie nach außen ab. Der Nährbodenuntergrund zeigt da, wo mehrere Kolonien zusammengefloßen sind, eine grünliche Hämolyse, die in den Randbezirken am deutlichsten zu sehen ist.
2. Mesenteriallymphknoten: Das gleiche Bild.
3. Rectum: Mehrere coliforme Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1.) Zahlreiche grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Ad 2.) Das gleiche Bild.

Ad 3.) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Gewinnung von Reinkulturen:

1. Versuch, das Listerienwachstum durch Überimpfung der Mischkulturen auf zur Differenzierung von coliformen Bakterien an der Bayerischen Landesanstalt gebräuchlichen Nährböden zu unterdrücken. Die eventuell in Reinkultur zu erhaltenden gramnegativen Stäbchen sollen anschließend näher differenziert und auf Toxizität geprüft werden.

Als Kontrolle dienen:

- a) Bakterien des von Maus 4 der nicht infizierten Versuchsgruppe aus dem Duo-

denum gewonnenen, biochemisch geprüften Coli-Stammes.

b) Bakterien des zur Infektion verwandten Listerien-Stammes.

I. Nährboden nach Endo

Nach 24 stdiger Bebrütung:

a) Mischkulturen aus dem Duodenum:

Es haben sich erhabene, runde Kolonien entwickelt mit einem Durchmesser von etwa 3 mm. Sie sind rot gefärbt mit metallisch schimmernder Oberfläche. Der Nährboden riecht nach Buttermilch.

b) *Escherichia coli* in Reinkultur:

Das gleiche Bild wie bei a)

c) Listerien in Reinkultur:

Kein Wachstum

Mikroskopische Untersuchung:

Ad a) Zahlreiche gramnegative Stäbchen mit abgerundeten Enden, aber auch grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Ad b) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Nach 48 stdiger Bebrütung:

a) Mischkultur:

Die Kolonien zeigen jetzt einen Durchmesser von 4 bis 5 mm. Das Zentrum ist kräftig rot gefärbt, die Randbezirke sind blasser. Die meisten Kolonien zeigen Knopf- und Ringbildung, die schwächer ausgeprägt ist als auf den zu Isolation der Bakterien aus der Maus dienenden Blutplatten. Der Nährbodenuntergrund ist rötlich verfärbt. Deutlicher Sauer- oder Buttermilchgeruch.

b) *Escherichia coli* in Reinkultur:

Die Kolonien sind nicht so groß wie die eben beschriebenen. Ihre Gesamtoberfläche ist rötlich verfärbt, metallisch schimmernd. Auch der Nährbodenuntergrund schimmert rötlich. Die Kolonien zeigen keine Knopf- und Ringbildung. Deutlicher Buttermilchgeruch.

c) Listerien in Reinkultur:

Kein Wachstum

Mikroskopische Untersuchungen:

Diese führen bei a) und b) zu den gleichen Ergebnissen wie die nach 24 stündiger Bebrütung vorgenommene Untersuchung.

2. Nährboden nach Drigalski:

Nach 24 stdiger Bebrütung:

a) Mischkultur:

Es entwickeln sich erhabene, graue, glänzende, runde Kolonien mit einem Durchmesser von etwa 2 bis 3 mm. Der Nährbodenuntergrund ist aufgehellert und schimmert rötlich. Buttermilchgeruch.

b) Escherichia coli in Reinkultur:

Die Kolonien unterscheiden sich nicht wesentlich von den bei a) beschriebenen.

c) Listerien in Reinkultur:

Kein Wachstum. - Nach massiver Beimpfung: kümmerliches Wachstum, keine eigentliche Koloniebildung.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad a) Zahlreiche gramnegative, plumpe Stäbchen und, weniger häufig, grampositive kokkoide Kurzstäbchen.

Ad b) Gramnegative plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Ad c) Grampositive Stäbchen und Fadenformen.

Nach 48 stdiger Bebrütung:

a) Mischkultur:

Die Kolonien zeigen einen Durchmesser von 3 bis 4 mm. Sie haben einen glatten Rand und sind konzentrisch geschichtet mit undeutlichem Knopf, der etwas heller gefärbt ist als die übrige Kolonie. Der Nährboden ist in seiner Gesamtheit aufgehellert und rötlich verfärbt. Buttermilchgeruch.

b) Escherichia coli in Reinkultur:

Die Kolonien haben die gleiche Größe wie bei a). Sie sind aber nicht so hell gefärbt und zeigen keine konzentrische Schichtung. Der Nährboden selbst ist deutlich rot verfärbt. Buttermilchgeruch.

c) Listerien in Reinkultur:

Das gleiche Bild wie nach 24-stdiger Bebrütung.

Mikroskopische Untersuchung:

Sie ergibt bei a), b) und c) das gleiche Ergebnis wie nach 24-stdiger Bebrütung.

3. Nährboden nach Kauffmann

Nach 24 stdiger Bebrütung:

a) Mischkultur:

Die Kolonien gleichen denen, die auf der Platte nach Drigalski gewachsen sind. Der Nährboden zeigt einen orangefarbenen Schimmer.

b) *Escherichia coli* in Reinkultur:

Die Kolonien sind rund, erhaben, undurchsichtig und haben einen Durchmesser von etwa 3 mm. Deutliche orangefarbene Verfärbung des Nährbodens.

c) *Listerien* in Reinkultur:

Kein Wachstum. Nach massiver Beimpfung kümmerliches Wachstum.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad a) Reichlich gramnegative Stäbchen und vereinzelt grampositive Stäbchen, zahlreicher grampositive, fädige Gebilde.

Ad b) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Ad c) Grampositive, fädige Gebilde.

Nach 48 stdiger Bebrütung:

a) Mischkultur:

Die Kolonien ähneln denen, die sich nach 48-stdiger Bebrütung auf der Drigalski-Platte entwickelt haben. Der Nährboden in seiner Gesamtheit zeigt orangefarbene Färbung.

b) *Escherichia coli* in Reinkultur:

Runde, erhabene, trübe Kolonien von 2 bis 3 mm Durchmesser mit glattem Rand. Orangefarbener Nährbodenuntergrund.

c) *Listerien* in Reinkultur:

Wie nach 24-stdiger Bebrütung.

Mikroskopische Untersuchung:

Sie kommt bei a), b) und c) zu den gleichen Ergebnissen wie die nach 24 Std. vorgenommene Untersuchung.

Die Wiederholung des gleichen Versuches ergibt die gleichen Ergebnisse.

2. Versuch, die beiden verschiedenen Bakterienarten auf dem Umweg über hohe Verdünnungen in Reinkultur zu gewinnen.

Blutplatten: Es entwickeln sich:

a) coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

b) Glatzformen der *Listerien*kolonien mit ausgeprägtem beta-hämolytischem Hof.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad a) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Ad b) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Weitere Differenzierung: Sie erfolgt:

a) Bei den vermutlichen Coli-Stämmen in gleicher Weise wie bei Maus 4 aus der vor der Infektion seziierten Mäusegruppe. Es werden, wenn die Diagnose E. coli gesichert ist, nur die für die Pathogenese wichtigen Punkte angegeben, die anzeigen, ob der betreffende Stamm toxische Eigenschaften besitzt.

b) Bei den vermutlichen Listerienstämmen in gleicher Weise wie bei Maus 6. Die entsprechenden Zucker werden in der Regel in den dort angegebenen Zeiträumen gespalten.

Ad a) Diagnose: Escherichia coli mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: + (48 Std.)

Sperma-Agglutination: +

Ad b) Diagnose: Listeria monocytogenes

Sektionszeitpunkt: 24 Std. p.i.¹⁾

Maus 8:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 6000

Diff.-Blutbild: 15, 1; 2, 0; 39, 36; 3; 4;

0-Titer: 1 : 200

PH-Wert im Duodenum: 5,4

Blutplatten:

1. Duodenum: Zahlreiche Listerien-Kolonien in Glattform.

2. Rectum:

a) Zahlreiche coliforme Kolonien ohne Hämolyse

b) vereinzelte glatte Listerien-Kolonien mit beta-hämolytischem Hof.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen

Ad 2) a) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

b) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

1) p.i. = post infectionem

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Kurzstäbchen aus dem Duodenum sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Maus 9:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 6800

Diff. -Blutbild: 15, 2; 6, 0; 41, 29; 2; 5;

PH-Wert im Duodenum: 5, 5

O-Titer: 1 : 100

Isolierte Keime wie bei Maus 8.

Sektionszeitpunkt: 48 Std. p.i.

Maus 10:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 5800

Diff. -Blutbild: 49, 0; 2, 1; 23, 21; 1; 2;

O-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 8

Isolierte Keime wie bei Maus 8

Maus 11:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 6000

Diff. -Blutbild: 40, 0; 10, 0; 35, 11; 1; 2;

O-Titer: nicht festgestellt

PH-Wert im Duodenum: 5, 9

Isolierte Keime wie bei Maus 8

Sektionszeitpunkt: 3 Tage p.i.

Maus 12:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 8200

Diff. -Blutbild: 51, 0; 6, 1; 26, 12; 2; 1;

O-Titer: negativ

PH-Wert im Duodenum: 5, 8

Blutplatten:

1. Duodenum: Es treten Kolonien auf von der gleichen Morphologie wie bei Maus 7, die im weiteren Versuchsprotokoll als Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien bezeichnet werden.
2. Rectum: Zahlreiche coliforme Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Zahlreiche gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden und grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Ad 2) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus dem Duodenum:

- a) Glatte Listerienkolonien mit angedeuteter Beta-Hämolyse.
- b) Coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad a) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Ad b) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Keime sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die weitere Differenzierung der gramnegativen Stäbchen führt zur Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: -

Sperma-Agglutination: -

Maus 13:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 7600

Diff. -Blutbild: 29, 0; 5, 0; 48, 12; 1; 4;

0-Titer: nicht festgestellt

PH-Wert im Duodenum: 6, 2

Blutplatten:

1. Duodenum: Drei coliforme Kolonien ohne Hämolyse.
2. Rectum: Zahlreiche coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) und 2) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Weitere Differenzierung der Stäbchen aus dem Duodenum:

Drigalski-Platte:

Erhabene, runde, weißliche Kolonien mit glattem Rand. Der Durchmesser beträgt nach 24-stdiger Bebrütung etwa 4 mm. Der Nährbodenuntergrund zeigt auch nach 48-stdiger Bebrütung die gleiche bläuliche Farbe wie vor der Beimpfung.

Biochemische Prüfung:

Methylrotprobe:	+
Voges-Proskauer-Reaktion:	-
Trypsin-Bouillon:	+ (72 Std.)
Harnstoff-Bouillon:	-
Dextrose:	+ (24 Std.)
Laktose:	-
Saccharose:	-

Im Paratyphus-Enteritis-Mischserum tritt keine Agglutination ein.

Sperma-Agglutination:	-
Diagnose: Bakterien der Intermedius-Gruppe.	

Sektionszeitpunkt: 4 Tage p. i.

Maus 14:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anato. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 9800

Diff. -Blutbild: 32, 1; 7, 0; 23, 31; 3; 3;

O-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 4

Blutplatten:

1. Duodenum: Zahlreiche glatte Listerien-Kolonien mit angedeuteter Beta-hämolyse.
2. Mehrere coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Ad 2) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Keime sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Maus 15:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 8200

Diff. -Blutbild: 25, 1; 4, 0; 14, 48; 3; 5;

0-Titer: negativ

PH-Wert im Duodenum: 6

Blutplatten:

1. Duodenum: Drei Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

2. Rectum: Vier coliforme Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Zahlreiche gramnegative Stäbchen mit abgerundeten Enden, darunter auch grampositive Kurzstäbchen.

Ad 2) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus dem Duodenum:

a) Listerienkolonien in Glattform mit angedeuteter Beta-Hämolyse, die nach Stehenlassen bei Zimmertemperatur sehr deutlich wird.

b) Coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

Die biochemische Untersuchung der hämolysierenden Keime sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die weitere Differenzierung der Keime aus den coliformen Kolonien sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung + (48 Std.)

Sperma-Agglutination: +

Zur Prüfung der Pathogenität beider Keimarten werden sie subcutan an Mäuse verimpft:

1. Verimpfung von je 0,3 cm³ einer der Dichte der Standardvergleichslösung lösung entsprechenden Listerien-Suspension an zwei 15 g schwere weiße Mäuse. Eine Maus verendet am 4., die andere am 5. Tag p.i.

Sektionsbefund:

Darm durch Gasblasen aufgetrieben, zerfließend. Mäßige Leber und Milzschwellung. In beiden Organen grauweißliche, submiliare Herdchen, die in der Milz eine etwas größere Ausdehnung erreichen.

Blutplatten:

Bei beiden Mäusen mit Ausnahme des Gehirns in sämtlichen Ausstrichfeldern massenhaft Listerienkolonien in Glattform sowie vereinzelt Coli-Listerien-Gemeinschafts-Kolonien.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigt die schon auf den Blutplatten sichtbaren Befunde.

2. Verimpfung von je $0,3 \text{ cm}^3$ einer der Dichte der Standardvergleichslösung entsprechenden Coli - Bakterien-Suspension an zwei 15 g schwere weiße Mäuse.

Die Tiere zeigen etwa drei Stunden nach der Infektion depressives Verhalten und beschleunigte Atmung. - Sie werden drei Tage lang nach der Infektion beobachtet. Krankheitszeichen treten nicht auf.

Sektionszeitpunkt: fünf Tage p. i.

Maus 16:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 9800

Diff. -Blutbild: 15, 0; 8, 1; 3, 47; 20; 6;

O-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 4

Blutplatten:

1. Mesenteriallymphknoten: Zehn Listerienkolonien in Glattform mit deutlicher Beta-Hämolyse.
2. Rectum: Mehrere coliforme Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Ad 2) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Stäbchen sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Maus 17:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 6800

Diff. -Blutbild: 30, 0; 7, 0; 41, 19; 3; 0;

O-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 2

Blutplatten:

1. Duodenum:

- a) Fünf Listerienkolonien in Glattform mit angedeuteter Beta-Hämolyse.
- b) Drei coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

2. Mesenteriallymphknoten: Sieben Listerienkolonien in Glattform, angedeutete Beta-Hämolyse.
3. Rectum: Zahlreiche coliforme Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

- Ad 1) a) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und längere grampositive Stäbchen.
b) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.
- Ad 2) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.
- Ad 3) Gramnegative, plumpe Stäbchen.

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Stäbchen aus dem Duodenum und den Mesenteriallymphknoten sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die weitere Differenzierung der gramnegativen Stäbchen aus dem Duodenum sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: -
Sperma-Agglutination: -

Sektionszeitpunkt: 6 Tage p.i.

Maus 18:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 9200

Diff.-Blutbild: 35, 0; 5, 0; 14, 40; 6; 0;

0-Titer: 1 : 800

PH-Wert im Duodenum: 6

Blutplatten:

1. Duodenum: Drei Listerienkolonien in Glattform mit angedeuteter Beta-Hämolyse.
2. Mesenteriallymphknoten: Vier Listerienkolonien mit beta-hämolytischem Hof, Glattformen.
3. Rectum: Zahlreiche coliforme Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

- Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und vereinzelt längere Stäbchen.
- Ad 2) Wie bei 1)
- Ad 3) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die biochemische Untersuchung von 2) sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die Prüfung der Pathogenität der isolierten Listerien hat ein ähnliches Ergebnis wie bei Maus 15.

Maus 19:

Klin. Bild: ungestört

Path.anat. Veränderungen: keine

Es gelingt nicht, die Leukozytenzahl dieser Maus festzustellen.

Diff.-Blutbild: 10, 1; 7, 0; 30.45; 12; 5;

O-Titer: nicht festgestellt

PH-Wert im Duodenum: 5, 8

Blutplatten:

1. Mesenteriallymphknoten: Acht Listerienkolonien in Glattform, angedeutete Beta-Hämolyse.
2. Rectum: Zahlreiche coliforme Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und längere Stäbchen.

Ad 2) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Keime sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Sektionszeitpunkt: 7 Tage p. i.

Maus 20:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 4800

Diff.-Blutbild: 19, 1, 6, 0; 7, 38; 29; 0;

O-Titer: 1 : 800

PH-Wert im Duodenum: 5, 7

Blutplatten:

1. Duodenum: 10 Listerienkolonien in Glattform, angedeutete Beta-Hämolyse.
2. Mesenteriallymphknoten: 15 Listerienkolonien in Glattform, deutlicher beta-hämolysischer Hof.
3. Rectum: Zahlreiche coliforme Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Ad 2) Wie bei 1)

Ad 3) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die biochemische Untersuchung von 2) sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Maus 21:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 12 200

Diff.-Blutbild: 31, 0; 4, 0; 3, 49; 10; 3;

0-Titer: 1 : 800

PH-Wert im Duodenum: 6, 2

Blutplatten:

1. Duodenum: Zahlreiche Listerienkolonien in Glattform, angedeutete Beta-Hämolyse.
2. Mesenteriallymphknoten: Das gleiche Bild wie bei 1).
3. Milz: Zehn Listerienkolonien in Glattform, deutlich ausgeprägter beta-hämolytischer Hof.
4. Niere: Ein ähnliches Bild wie bei 3).

Mikroskopische Untersuchungen:

In den vorgenannten Organen grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Die biochemische Untersuchung der Keime aus den Mesenteriallymphknoten sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Sektionszeitpunkt: 8 Tage p.i.

Maus 22:

Klin. Bild: Die Maus hat sich von den anderen im Käfig abgesondert. Der Kopf ist etwas um die Längsachse gedreht, die Ohren sind steil aufgerichtet. Bei Geräuschen und bei Berührung zeigt sie Aufregungserscheinungen: In-die-Luft-Springen, Zittern, Drehbewegungen. Sie stirbt vor der Sektion, doch gelingt es, vorher Blut für das absolute und relative Blutbild abzunehmen.

Path.-anat. Veränderungen: Das Gehirn wird bei der Aussaat zerstört. Die übrigen Organe zeigen keine Abweichungen von der Norm.

Leukozytenzahl: 8200

Diff.-Blutbild: 21, 2; 3, 0; 0, 44; 30; 0;

0-Titer: nicht bestimmbar, da vor der Sektion gestorben.

PH-Wert im Duodenum: 5, 9

Blutplatten:

1. Gehirn: Zahlreiche glatte Listerienkolonien. Deutlich ausgeprägte Beta-Hämolyse.

2. In Leber, Milz, Niere plätzchenartige Kolonien von etwa 2 mm Durchmesser mit weißlicher Pigmentbildung, die sich in die Nährbodenoberfläche eingesenkt haben.

Mikroskopische Untersuchungen:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Ad 2) Grampositive Staphylococcen. Diagnose: Micrococcus albus.

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Kurzstäbchen sichert die Diagnose: Listeria monocytogenes.

Maus 23:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 11 200

Diff. -Blutbild: 23, 1; 7, 0; 24, 31; 11; 3;

0-Titer: 1 : 1600

PH-Wert im Duodenum: 5, 7

Blutplatten:

1. Gehirn: Eine glatte Listerienkolonie. Angedeutete Beta-Hämolyse.

2. Rectum: Zahlreiche coliforme Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und längere grampositive Stäbchen.

Ad 2) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Keime sichert die Diagnose: Listeria monocytogenes.

Sektionszeitpunkt: 9 Tage p. i.

Maus 24:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 7000

Diff. -Blutbild: 24, 1; 5, 0; 8, 50; 11; 1;

0-Titer: 1 : 1600

PH-Wert im Duodenum: 5, 1

Blutplatten:

1. Gehirn: Fünf Listerienkolonien in Glattform mit angedeuteter Beta-Hämolyse.

2. In Leber, Milz, Niere die gleichen plätzchenartigen Kolonien wie bei Maus 22.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Ad 2) Grampositive Staphylococcen, Diagnose: Micrococcus albus.

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Kurzstäbchen sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Das Ergebnis der Pathogenitätsprüfung gleicht demjenigen bei Maus 15 und 18.

Maus 25:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 8400

Diff. -Blutbild: 8, 0; 9, 1; 5, 64; 10; 3;

0-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 4

Blutplatten:

1. Duodenum: Mehrere coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

2. Rectum: Wie bei 1).

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Ad 2) Wie bei 1).

Weitere Differenzierung der gramnegativen Stäbchen aus dem Duodenum:

Drigalski-Platte: Kein Farbumschlag

Methylrotprobe: +

Voges-Proskauer-Reaktion: -

Trypsin-Bouillon: + (72 Std.)

Harnstoff-Bouillon: -

Dextrose: + (48 Std.)

Laktose: -

Saccharose: -

Sperma-Agglutination: -

Keine Agglutination in Serum gegen Bakterien der Paratyphus-Enteritis-Gruppe.

Diagnose: Bakterien der Intermedius-Gruppe.

Sektionszeitpunkt: 12 Tage p. i.

Maus 26:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 12 200

Diff.-Blutbild: 60, 0; 7, 1; 10, 14; 5; 0;

PH-Wert im Duodenum: 5, 5

Blutplatten:

1. Leber: Zwei Glattformen der Listerienkolonien, angedeutete Beta-Hämolyse.

2. Rectum: Zahlreiche coliforme Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen, vereinzelt auch längere Stäbchen.

Ad 2) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Stäbchen sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Maus 27:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 10 800

Diff.-Blutbild: 11, 0; 5, 1; 34, 39; 8; 2;

0-Titer: negativ

PH-Wert im Duodenum: 5, 3

Blutplatten:

Coliforme Kolonien im Rectum. Sonst kein Wachstum.

Sektionszeitpunkt: 28 Tage p.i.

Maus 28:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 12 000

Diff.-Blutbild: 13, 0; 9, 1; 30, 46; 1; 0;

0-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 7

Blutplatten:

Zahlreiche coliforme Kolonien im Rectum. Sonst kein Wachstum.

Maus 29:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 11 800

Diff.-Blutbild: 15, 0; 6, 3; 2, 56; 15; 3;

0-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 4

Blutplatten:

1. Lunge: eine grauweißliche Kolonie mit leicht gewelltem Rand. Kein beta-hämolytischer Hof. Die Hämolyse wird erst sichtbar nach Abstreifen der Kolonie mit der Öse. Diese Kolonief orm wird für die Kulturvariante der reinen S-Form gehalten, obwohl die von Seeliger (84) beschriebene leichte Radialstreifung der Randzone nicht beobachtet werden kann.
2. Rectum: Zahlreiche coliforme Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

- Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und längere Stäbchen.
Ad 2) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Keime sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Auch hier hat die Pathogenitätsprüfung dasselbe Ergebnis wie bei Maus 15, 18 und 23.

Maus 30:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 11 200

Diff.-Blutbild: 7, 1; 6, 0; 28, 51; 7; 2;

O-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 3

Blutplatten:

Kein *Listerien*wachstum.

c) Diskussion

I. der Versuchsergebnisse vor der Infektion:

a) Zu den bakteriologischen Befunden:

Bei allen fünf Mäusen fanden sich im Rectum gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden aus coliformen Kolonien, bei denen es sich auf Grund ihres Wachstums auf der Blut- und Drigalski-Platte und nach ihrem färberischen und morphologischen Verhalten vermutlich um *Escherichia coli* handelte. Eine weitere Differenzierung unterblieb.

Bedeutsamer waren die bakteriologischen Befunde im Duodenum. Aus dem ausgestrichenen Duodenalinhalt erfolgte kein Wachstum bei Maus 1, 3 und 5. Bei Maus 2 wuchs *Micrococcus albus*, bei Maus 4 *Micrococcus albus* und *Escherichia*

coli, die aber keine Eigenschaften zeigte, die auf Toxizität schließen ließen. Der PH-Wert schwankte bei den einzelnen Tieren zwischen 5,5 und 5,8. Es herrschte also ein schwach saures, für Bakterienwachstum günstiges Milieu.

b) Zu den hämatologischen Befunden:

1. Blutmorphologische Untersuchungen:

Die Leukozytenzahl schwankte bei den einzelnen Mäusen zwischen 5800 und 9400 und lag damit an bzw. schon unter der unteren Grenze der als normal angegebenen Werte. Wenn von diesen Zahlen auf die Abwehrkräfte der Tiere geschlossen werden darf, so konnten diese nicht sehr groß sein.

Beim Differential-Blutbild interessierten in erster Linie die Monocyten, deren Anteil zwischen 1% und 3% schwankte. Die anderen mononukleären Elemente schwankten zahlenmäßig stark, so daß ein gültiges Verhältnis zwischen großen und kleinen Lymphozyten nicht angegeben werden kann. Die Gesamt-leukozytenzahl lag zwischen 51 % und 78 %. Der Anteil der stabkernigen neutrophilen Granulozyten wies Schwankungen zwischen 19 % und 38 %, derjenige der eosinophilen zwischen 0 und 2 % auf. Die stabkernigen neutrophilen Granulozyten schwankten zahlenmäßig zwischen 3 % und 8 %. Stabkernige eosinophile Granulozyten wurden bei keiner der nicht infizierten Mäuse gefunden, dagegen regelmäßig Zellen, die nicht differenziert werden konnten und, da sie immer wieder auftauchten, am Schluß der Leukozytenreihe als gesonderte Gruppe aufgeführt wurden. Es waren Zellen etwa von der Größe der großen Lymphozyten mit einem runden, aufgelockerten "traubigen" Kern, der nicht ganz so kräftig blau gefärbt war wie der der großen Lymphozyten. Sie trugen einen ganz zarten Plasmasaum, den man nur im guten Mikroskop bei Ölimmersion sehen konnte. Häufig waren die Zellen geschädigt, so daß sie anfangs für beim Ausstreichen zerquetschte, große Lymphozyten gehalten wurden. Das waren sie aber mit Sicherheit nicht, was gut zu erkennen war, wenn sie in unmittelbarer Nähe von unbeschädigten, großen Lymphozyten lagen. Ihr Anteil betrug 0 bis 4 %. - Als hämatologische Besonderheit sei außerdem die Differenzierung eines basophilen Kugelzellhaufens im Ausstrich von Maus 3 angeführt.

II. Der Versuchsergebnisse nach der Infektion:

a) Zum klinischen Bild der infizierten Versuchstiere:

Nur bei einer der 25 infizierten Mäuse kam es zu offensichtlichen Krankheitszeichen, die auf eine Affektion des Zentralnervensystems schließen ließen, der sie noch vor der Sektion erlag. Da aber neun Tage lang p.i. jeden Tag zwei Mäuse seziert wurden, ist es nicht sicher, ob nicht noch weitere Mäuse klinisch

erkrankt wären, wenn sie am Leben geblieben wären. Die bakteriologischen Befunde sprechen jedoch bei der Mehrzahl der infizierten Tiere für einen subklinischen Verlauf der Infektion.

b) Zu den bakteriologischen Befunden:

Der PH-Wert im Duodenum aller infizierten Mäuse schwankte zwischen 5, 1 und 6, 2. Er gestattete also in jedem Fall ein Colibakterien-Wachstum und lag meist an der unteren Grenze des PH-Bereiches, der noch Listerien-Wachstum erlaubte.

Bei Maus 7, 12, 13, 15, 17, 25 konnten aus dem Duodenum gramnegative, plumpe Stäbchen isoliert werden, die bei Maus 7, 12, 15 und 17 als *E. coli*, bei Maus 13 und 25 als Bakterien der Intermediusgruppe diagnostiziert wurden. Alle diese Keime deuteten weder morphologisch, kulturell-biochemisch noch auf Grund ihres Verhaltens bei der Sperma-Agglutination, noch bei den in Einzelfällen vorgenommenen Tierversuchen auf Toxizität. Die von Maus 15 isolierten Coli-Bakterien hatten schwach toxische Eigenschaften. Der Nachweis bakterieller Hilfsursachen, die das Eindringen der Listerien in den Körper begünstigten, gelang also nicht.

Die Intektion ging an bei Maus 7 (Isolation: aus den Mesenteriallymphknoten); 17 (Is.: aus den Mesenteriallymphknoten); 18 (Is.: aus den Mesenteriallymphknoten); 19 (Is.: aus den Mesenteriallymphknoten); 20 (Is.: aus den Mesenteriallymphknoten); 21 (Is.: aus den Mesenteriallymphknoten, aus Milz und Niere); 22 (Is.: aus dem Gehirn +); 23 (Is.: aus dem Gehirn); 24 (Is.: aus dem Gehirn); 26 (Is.: aus der Leber); 29 (Is.: aus der Lunge) zusammen also 12 Tieren, das sind 48 % der Gesamtzahl. Bei 6 Tieren (= 24 %) ließen sich die Listerien - von Duodenum und Rectum abgesehen - nur aus den Mesenteriallymphknoten isolieren, so daß anzunehmen ist, daß sie auf dem Lymphwege dorthin gelangten und dann an einem weiteren Eindringen in den Körper gehindert wurden. Bei Maus 7 konnten sie zusammen mit *E. coli* aus den betreffenden Lymphknoten isoliert werden. Welche der beiden Bakterienarten die Darmschranke eröffnet hat, läßt sich nicht ohne weiteres sagen. Die Coli-Bakterien zeigten keine toxischen Eigenschaften.

Bei folgenden Mäusen hatten die Listerien die regionäre Schranke der Mesenteriallymphknoten überschritten: Bei Maus 21 konnten sie aus den Mesenteriallymphknoten, aus Milz und Niere, bei Maus 26 aus der Leber, bei Maus 29 aus der Lunge isoliert werden; bei der letztgenannten Maus besteht allerdings auch die Möglichkeit, daß sie durch Inhalation listerienhaltigen Staubes in die Lunge gelangt sind.

Wie die Listerien ins Gehirn oder in die Meningen von Maus 22, 23, 24 kamen,

läßt sich nur vermuten. Bei keiner der betreffenden Mäuse lag während des Sektionszeitpunktes eine Listerien-Bakteriämie oder gar -Septikämie vor. Es ist aber leicht möglich, daß eine solche kurze Zeit p. i. bestanden hat und daß während ihres Ablaufes sich Listerien in Hirn und Meningen ansiedelten, sich dort wegen der geringen Abwehrkräfte dieses Gewebes vermehren konnten und bei Maus 22 deutliche Krankheitszeichen und den Tod verursachten, während sie bei Maus 23 und 24 keine Symptome hervorriefen, auch nur in geringerer Zahl isoliert wurden und in den Körperorganen aller betreffenden Mäuse rasch den Abwehrkräften unterlagen. Der Weg der Listerien ins Zentralnervensystem konnte bei keiner Maus definitiv verfolgt werden. Auch der Nachweis von Hilfsursachen gelang nicht (74). An die Möglichkeit, daß den Bakterien der Einbruch ins Gehirn durch Wanderung entlang der Äste des Nervus trigeminus gelang, muß gedacht werden.

Die Listerien konnten von 12 Mäusen (= 52 %) während des Versuchsablaufs aus dem Darm isoliert werden und zwar bis zum 7. Tag p. i. . Nach 48 Std. war das zur Infektion dienende Weißbrot verzehrt. Eine ständige Reinfektion war bei-
nahe ausgeschlossen, da die Mäuse auf Drahtgittern gehalten wurden. Die Listerien besaßen somit anscheinend keine große Tendenz, aus dem Darm zu verschwinden. Sie haben die Fähigkeit, mit *E. coli* Wachstumsgemeinschaft einzugehen und bisher unbekannte Kolonieförmungen zu bilden. Diese Gemeinschaftskolonien treten aber nicht regelmäßig auf, da reine Colikolonien neben reinen Listerienkolonien vorkamen. Auf der Blutplatte ließen sich Unterschiede in der Morphologie, die auf diesem Nährboden unabhängig von der Bebrütungszeit regelmäßig am besten zum Ausdruck kam, bereits nach 24-stdiger Bebrütung erkennen, während die Gemeinschaftskolonien auf den Nährböden nach Endo, Drigalski und Kauffmann sich nach 24-stdiger Bebrütung nicht von coliformen Kolonien unterschieden. Undeutlichere Unterschiede, heller gefärbter Knopf, Neigung zur Ringbildung, größere Expansion ließen sich erst nach 48-stdiger Bebrütung erkennen. Eine Unterdrückung des Listerien-Wachstums in diesen Mischkulturen mit Hilfe der obengenannten Nährböden gelang nicht, dagegen war eine Trennung auf dem Umweg über hohe Verdünnungen nach Vorkultur in Rindfleisch-Bouillon möglich, wie bereits oben angeführt wurde.

Das häufige Vorkommen der Listerien im Darm läßt an eine Ausscheidung mit dem Kote, das Vorkommen in der Niere (Maus 21) mit dem Harn denken.

Noch vier Wochen p. i. konnten virulente Listerien aus einer Maus isoliert werden.

Die Listerien bildeten mit Ausnahme dieser letztgenannten Maus stets glatte Kolonien mit mehr oder weniger gut ausgebildetem beta-hämolytischem Hof. Die bei Maus 29 aus der Lunge isolierten Keime bildeten die Kulturvariante der

reinen Glattform, deren Hämolyse erst nach Abstreifen des Wachstums sichtbar wurde. Färberisch verhielten sich alle Listerien grampositiv. Morphologisch lagen überwiegend grampositive Kurzstäbchen, zeitweilig zusammen mit längeren Stäbchen vor. Auf den Nährböden nach Drigalski und Kauffmann gezüchtete Listerien bildeten, nur nach massiver Beimpfung ohne besondere Koloniebildung auf diesen Substraten wachsend, grampositive Fadenformen aus. Auf der Kauffmannschen Platte bildeten sie auch in Mischkulturen mit *E. coli* grampositive, fädige Gebilde.

Die von Maus 16, 18, 22, 23, 29 isolierten und auf 15 g schwere weiße Mäuse subcutan verimpften Listerien verhielten sich in ihren pathogenen Eigenschaften weitgehend gleich und töteten die Versuchstiere innerhalb von 4 bis 5 Tagen. Während bei den peroral infizierten Mäusen des Hauptversuches keine pathologisch-anatomischen Veränderungen feststellbar waren, zeigten diese Tiere kleine, grauweiße Herdchen in der mäßig vergrößerten Milz und Leber.

Die zur Prüfung ihres biochemischen Verhaltens verwandten Zuckerarten spalteten die aus den Versuchstieren isolierten Listerien durchschnittlich in folgenden Zeiträumen:

Aesculin:	24 Std.
Rhamnose:	72 Std.
Maltose:	72 Std.
Saccharose:	8 Tage

Laktose und Arabinose wurden nicht gespalten. Ebenso wenig wurde Ammoniak und Indol gebildet.

c) Zu den hämatologischen Befunden:

1. Blutmorphologische Untersuchungen:

Die Leukozytenzahl schwankte zwischen 4800 und 12 200, wobei der niedrigste Wert einzeln dasteht. In der Mehrzahl der Fälle lagen die Werte zwischen 6000 und 9000, neigten also ähnlich wie bei der nichtinfizierten Mäusegruppe zur unteren Grenze der als normal angegebenen Werte und unterschritten diese sogar. Deutliche Unterschiede zwischen infizierten und nicht infizierten Tieren waren nicht zu sehen. Wahrscheinlich war der Reiz, der von den Listerien ausging, nicht groß genug, um zu einer Infektionsleukozytose oder -leukopenie zu führen, doch ließ sich bei den gegen Ende der Versuchsreihe seziierten Mäusen ein Ansteigen der Leukozytenzahl feststellen. Hier lagen die Werte über 10 000, so daß man von einer leichten Leukozytose sprechen kann, wenn die Ausgangswerte in Betracht gezogen werden. Wahrscheinlich hatten die Abwehrkräfte des Körpers über die Erreger das Übergewicht erlangt und vollends die

Infektion überwunden, was auch daran zu sehen ist, daß bakteriologisch bei diesen Mäusen, keine bzw. nur ganz vereinzelt Listerien nachgewiesen werden konnten.

Im Differentialblutbild kamen charakteristische Veränderungen nur in einer deutlichen Monocytenvermehrung zum Ausdruck, die zum ersten Mal bei Maus 16 (fünf Tage p.i.) mit 20 % deutlich zu Tage trat. Die höchsten Werte wurden bei Maus 22 (acht Tage p.i.), die auch als einziges Tier dieser Versuchsreihe klinische Symptome zeigte und noch vor der Sektion verendete, mit 30 % erreicht. Selbst vier Wochen p.i. zeigten noch zwei Mäuse (Maus 29: 15 %; Maus 30: 7 %) erhöhte Monocytenwerte. Eine Vermehrung der kleinen und großen Lymphocyten erfolgte nicht, so daß man nicht wie etwa beim Pfeifferschen Drüsenfieber des Menschen von einer Mononukleose sondern nur von einer Monocytose sprechen kann. Während des Infektionsablaufes konnten einzelne hämatologisch charakterisierte Stadien, die einer Kampfphase, einer Überwindungs- und Heilphase im Sinne von Arneith und Schilling entsprochen hätten, nicht erkannt werden.

2. Serologische Untersuchungen:

Bei den ersten elf während des Ablaufes von fünf Tagen sezierten Mäusen war kein Ansteigen des 0-Titers feststellbar. Er schwankte zwischen 1:100 und 1:400. Bei Maus 12 und 15 war er sogar negativ. Von diesen Mäusen ließen sich Listerien nur aus dem Darm isolieren. Das war aber auch bei den meisten übrigen Mäusen der Fall, so daß vorstehende Befunde auf eine sehr unterschiedliche Normalagglutininbildung schließen lassen. Erst Maus 18, 20, 21 zeigten Titer von 1 : 800. Sieben und acht Tage p.i. erfolgte also ein Anstieg über die Ausgangswerte, der bei Maus 23 und 24 (acht und neun Tage p.i.) mit Titern von 1 : 1600 deutlich erkennbar wurde. Bakteriologisch ließen sich von diesen Mäusen Listerien aus den inneren Organen isolieren, so daß das Ansteigen der Agglutininmengen auf die angegangene Listerieninfektion zurückgeführt werden kann. Bei den möglichen Kreuzreaktionen, die mit einer Anzahl grampositiver Bakterien möglich sind, sind bei der Wertung serologischer Befunde immer die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung zu berücksichtigen. Ein Ansteigen der 0-Titer erfolgt nicht regelmäßig. Maus 26 (zwölf Tage p.i.) wies nur einen 0-Titer von 1 : 100 auf, obwohl sich Listerien aus ihrer Leber isolieren ließen. Ähnlich war es bei Maus 29, die 28 Tage p.i. einen 0-Titer von 1 : 400 zeigte und aus deren Lunge Listerien isoliert wurden. Alle vier Wochen p.i. sezierten Mäuse zeigten zu diesem Zeitpunkt 0-Titer von 1 : 400, die so erklärt werden können, daß die Infektion bei ihnen entweder nicht anging, oder daß nach erfolgter Infektion kein Titeranstieg stattfand, oder daß er sich in der Zwischenzeit wieder normalisierte.

2. Versuch II

a) Versuchsanordnung

Aufgabe: Verfolgung des Infektionsverlaufes bei 40 durch Hunger und Kälte geschädigten Mäusen nach peroraler Infektion, die wie bei Versuch I ausgeführt wurde.

Im einzelnen wurde wie folgt verfahren:

1. Bestimmung des absoluten und relativen Blutbildes, des 0-Titers und des PH-Wertes im Duodenum mit nachfolgender Sektion und Beimpfung von Blutplatten bei fünf Tieren vor der Hunger- und Kälteeinwirkung mit den gleichen Zielen wie bei Versuch I.
2. Schädigung der Mäuse durch dreitägiges Hungern und fünfstündige Einwirkung von Temperaturen um $+4^{\circ}\text{C}$. Während dieser Zeit wurden die Mäuse nur mit Wasser getränkt.
3. Vor der Infektion nochmalige Bestimmung des absoluten und relativen Blutbildes, des 0-Titers und des PH-Wertes im Duodenum mit nachfolgender Sektion und Beimpfung von Blutplatten bei fünf Mäusen mit den gleichen Zielen wie bei 1.).
4. Verfolgung der schon in der Anordnung von Versuch I gestellten Fragen.

b) Versuchsergebnisse

1. Zusammenfassung der vor der Infektion durchgeführten Untersuchungen.

a) Vor der Hunger- und Kälteeinwirkung:

Leukozytenzahlen:

Maus 1:	12200	Maus 4:	9800
Maus 2:	10400	Maus 5:	13000
Maus 3:	14800		

Diff. -Blutbilder:

Maus 1:	14, 0; 8, 1; 22, 39; <u>1</u> ; 5;
Maus 2:	17, 0; 8, 1; 13, 56; <u>1</u> ; 4;
Maus 3:	11, 0; 10, 0; 14, 60; <u>1</u> ; 4;
Maus 4:	15, 0; 11, 0; 13, 57; <u>1</u> ; 3;
Maus 5:	14, 0; 10, 0; 9, 66; <u>1</u> ; 0;

PH-Werte im Duodenum:

Maus 1:	5, 2	Maus 4:	5, 6
Maus 2:	5, 4	Maus 5:	5, 8
Maus 3:	5, 6		

0-Titer:

Maus 1: 1 : 200
Maus 2: 1 : 50
Maus 3: 1 : 400

Maus 4: negativ
Maus 5: 1 : 200

Blutplatten:

Bei allen Mäusen keine auf Hilfsursachen für das Angehen der Listerieninfektion deutenden Befunde.

b) Nach der Hunger- und Kälteeinwirkung:

Sämtliche Mäuse hocken zusammengekauert mit gestäubtem Haarkleid in einer Ecke der betreffenden Gläser. Die Fliehbewegungen einzelner Tiere nach Herausnahme aus den Käfigen sind unbeholfen, klamm.

Leukozytenzahl:

Maus 6: 5400
Maus 7: 6000
Maus 8: 6400

Maus 9: 3800
Maus 10: 4200

Diff. -Blutbild:

Maus 6: 15, 0; 0, 0; 28, 58; 0; 3;
Maus 7: 18, 0; 1, 0; 28, 49; 2; 2;
Maus 8: 31, 1; 0, 0; 41, 24; 1; 2;
Maus 9: 21, 0; 0, 0; 28, 48; 0; 2;
Maus 10: 26, 0; 1, 0; 40, 31; 0; 2;

PH-Werte im Duodenum:

Maus 6: 5, 7
Maus 7: 5, 3
Maus 8: 5, 4

Maus 9: 5, 2
Maus 10: 5, 3

0-Titer:

Maus 6: 1 : 400
Maus 7: 1 : 50
Maus 8: 1 : 200

Maus 9: 1 : 100
Maus 10: negativ

Blutplatten:

Coliforme Kolonien ohne Hämolyse im Duodenum von Maus 7, 9 und 10; bei Maus 9 auch in den Mesenteriallymphknoten.

Mikroskopische Untersuchung:

Maus 7: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden, dazwischen gramnegative, fädige Gebilde.

Maus 9: Wie Maus 7.

Maus 10: Wie Maus 7. Es sind unter den Keimen auch Stäbchen mit aufgeblähten Enden zu sehen.

Die weitere Untersuchung der gramnegativen Stäbchen sichert die Diagnose:

E. coli mit folgenden Eigenschaften:

<u>Maus 7:</u> Saccharose-Spaltung:	+ (48 Std.)
Sperma-Agglutination:	++
<u>Maus 9 und 10:</u> Saccharose-Spaltung	-
Sperma-Agglutination	++

Weitere Prüfung der toxischen Eigenschaften der betreffenden Coli-Bakterien durch subcutane Verimpfung von $0,3 \text{ cm}^3$ einer auf die Standardvergleichsdichte eingestellten Bakterien-Suspension auf je zwei 15 g schwere weiße Mäuse:

Die von Maus 7 isolierten Coli-Bakterien töten die Mäuse in einem Zeitraum von vier Tagen, von Maus 9 in sechs, von Maus 10 in fünf Tagen.

Path. -anat. Veränderungen:

Milz- und Leberschwellung, Darm aufgebläht, zerfließlich. In allen Ausstrichfeldern coliforme Kolonien mit gramnegativen Stäbchen.

Bei den fünf durch Hunger und Kälte geschädigten Mäusen ließen sich nach der Sektion keine path. -anat. Veränderungen feststellen.

2. Ergebnisse der nach der Infektion festgestellten Untersuchungen:

Sektionszeitpunkt: 6 Std. p.i.

Maus 11:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 5800

Diff. -Blutbild: 29, 0; 0, 0; 48, 21; 1; 1;

0-Titer: 1 : 200

PH-Wert im Duodenum: 5,4

Blutplatten:

1. Duodenum: fünf der schon in Versuch I beschriebenen Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

2. Rectum: Zahlreiche coliforme Keime.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Gewinnung von Reinkulturen:

1. Glattformen der Listerienkolonien mit ausgeprägtem beta-hämolyschem Hof.
2. Coliforme Kolonien ohne Hämolysen.

Die biochemische Untersuchung der hämolysierenden Keime sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die weitere Differenzierung der Keime aus den coliformen Kolonien sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: -
Sperma-Agglutination: -

Maus 12:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 6000

Diff.-Blutbild: 21, 0; 0, 0; 26, 50; 2; 1;

0-Titer: 1 : 100

PH-Wert im Duodenum: 5, 6

Blutplatten:

1. Duodenum: Es treten Kolonien auf, wie sie bisher noch nicht gesehen wurden: runde, erhabene Kolonien von milchglasähnlicher Farbe, die nach 24 bis 48-stündiger Bebrütung einen Durchmesser von etwa 3 mm aufweisen, also größer sind als reine Listerienkolonien. Sie zeigen keine Ring- und Knopfbildung. Auch nach mehrtägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur ist auf der Blutplatte keine Hämolysen feststellbar, doch zeigen die Kolonien selbst eine spiegelnd-glänzende Oberfläche.
2. Rectum: Zehn der bekannten, schon in Versuch I beschriebenen Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien. Sie weisen nach 48-stündiger Bebrütung einen Durchmesser von etwa 5 bis 6 mm auf. Sie sind also doppelt so groß wie die Kolonien aus dem Duodenum, von schmutzig grauer bis weißlicher Farbe und glänzender Oberfläche. Einige unter ihnen zeigen einen hellen Knopf und stufenweise nach außen abfallende Ringbildung. Die Kolonien aus dem Duodenum sind regelmäßig heller gefärbt als die Kolonien aus dem Rectum.

Mikroskopische Untersuchung:

- A 1) Zahlreiche, grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und weniger zahlreich, gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.
A 2) Mehr gramnegative Stäbchen als grampositive Kurzstäbchen.

Gewinnung von Reinkulturen:

Bei 1) und 2) coliforme Kolonien ohne Hämolyse und Glattformen der Listerienkolonien mit ausgeprägtem beta-hämolysischem Hof.

Die biochemische Untersuchung der hämolysierenden Keime aus dem Duodenum sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die weitere Differenzierung der Stäbchen aus den coliformen Kolonien des Duodenums sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung:	-
Sperma-Agglutination:	+

Sektionszeitpunkt: 24 Std. p. i.

Maus 13:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 4800

Diff. -Blutbild: 26,0; 1,0; 47,21; 2; 3;

0-Titer: 1 : 50

PH-Wert im Duodenum: 5,2

Blutplatten und weitere Differenzierung ergeben die gleichen Ergebnisse wie bei Maus 11.

Maus 14:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: *3000

Diff. -Blutbild: 39,0; 1,0; 22,35; 2; 1;

0-Titer: 1 : 50

PH-Wert im Duodenum: 5,5

Im nach Gram gefärbten Blutausstrich können grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und gramnegative, plumpe Stäbchen nachgewiesen werden.

Blutplatten:

1. Duodenum: Mehrere Kolonien von der gleichen Morphologie wie die im Duodenum von Maus 13, die im weiteren Versuchsprotokoll als kleine Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien bezeichnet werden.
2. Mesenteriallymphknoten, Milz, Leber, Herzblut: Wie bei 1).
3. Rectum: Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien von der gleichen Morphologie wie im Rectum von Maus 12, die im folgenden Versuchsprotokoll als große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien bezeichnet werden.

Mikroskopische Untersuchung:

Sie ergibt bei 1), 2) und 3) grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden. Bei 3) sind die gramnegativen Stäbchen zahlreicher, in den übrigen Präparaten überwiegen die grampositiven Keime.

Gewinnung von Reinkulturen:

Sie ergibt in allen Fällen coliforme Kolonien ohne Hämolyse und Glattformen der Listerienkolonien mit ausgeprägtem beta-hämolytischem Hof.

Die biochemische Untersuchung der hämolysierenden Keime aus den Mesenteriallymphknoten sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die weitere Differenzierung der Keime aus den coliformen Kolonien des Duodenums sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: -

Sperma-Agglutination: ++

Sektionszeitpunkt: 48 Std. p.i.

Maus 15:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 6200

Diff.-Blutbild: 23, 1; 2, 0; 24, 28; 2; 0;

0-Titer: 1 : 200

PH-Wert im Duodenum: 5, 7

Blutplatten:

1. Duodenum: Zehn kleine Coli-Listerien-Gemeinschafts-Kolonien.

2. Rectum: Zahlreiche große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien, die teilweise zusammengefloßen sind, dort vergrünende Hämolyse.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Zahlreiche, grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und weniger häufig gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Gewinnung von Reinkulturen:

Bei 1) und 2) coliforme Kolonien ohne Hämolyse und Glattformen der Listerienkolonien mit ausgeprägtem beta-hämolytischem Hof.

Die biochemische Untersuchung der hämolysierenden Keime sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die weitere Differenzierung der Keime aus den coliformen Kolonien des Duo-

Genums sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: -

Sperma-Agglutination: -

Maus 16:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 3200

Diff.-Blutbild: 43, 0; 0, 0; 30, 22; 1; 4;

O-Titer: negativ

PH-Wert im Duodenum: 6, 1

Blutplatten:

1. Duodenum: Schimmelpilze, die alles andere überwuchert haben.
2. Mesenteriallymphknoten: 15 kleine Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.
3. Rectum: Zahlreiche große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien mit Ringbildung.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 2) Grampositive, kokkoide Stäbchen und weniger häufig gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Ad 3) Wie bei 2), nur sind hier die gramnegativen Stäbchen häufiger.

Gewinnung von Reinkulturen:

Bei 2) und 3) coliforme Kolonien ohne Hämolyse und Glattformen der Listerienkolonien mit beta-hämolytischem Hof.

Die biochemische Untersuchung der hämolysierenden Keime aus den Mesenteriallymphknoten sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Sektionszeitpunkt: 72 Std. p.i.

Maus 17:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 4200

Diff.-Blutbild: 29, 0; 3, 1; 5, 54; 4; 4;

O-Titer: 1 : 50

PH-Wert im Duodenum: 5, 5

Blutplatten:

1. Duodenum: Schimmelpilze, die alles andere überwuchert haben.
2. Mesenteriallymphknoten: Zahlreiche kleine Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien. Das gleiche Bild in der Milz, in der Leber und in der Niere.

3. Rectum: Zahlreiche große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien, teilweise zusammengefloßen mit vergrünender Hämolyse am Rande. Einzelkolonien zeigen Knopf- und Ringbildung. Bei diesen ist der Nährboden im allgemeinen nur dunkel verfärbt, Hämolyse ist nicht erkennbar.

Mikroskopische Untersuchung:

- Al 2) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und weniger häufig gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden, auch gramnegative, fädige Gebilde.
- Al 3) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und häufiger gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Gewinnung von Reinkulturen:

Sie erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten: Glattformen der Listerienkolonien mit deutlichem beta-hämolytischem Hof und coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

Die biochemische Untersuchung der hämolysierenden Keime sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die weitere Differenzierung der Keime aus den coliformen Kolonien sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: -

Sperma-Agglutination: ++

Maus 18:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 3000

Diff. -Blutbild: 43, 0; 2, 0; 30, 21; 1; 3;

0-Titer: negativ

PH-Wert im Duodenum: 5, 8

Im nach Gram gefärbten Blutaussstrich dieser Maus sind grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und gramnegative, plumpe Stäbchen zu erkennen. Sie liegen zwischen den zelligen Blutelementen. Phagozytierte Bakterien sind nicht zu beobachten.

Blutplatten:

1. Duodenum, Mesenteriallymphknoten, Leber, Milz, Herzblut: Zahlreiche kleine Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.
2. Im Rectum coliforme Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

In den Präparaten aus Duodenum, Mesenteriallymphknoten, Leber, Milz und Herzblut sind neben gramnegativen, fädigen Gebilden, grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und gramnegative, plumpe Stäbchen zu sehen.

Im Präparat aus dem Rectum sieht man nur gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus dem Duodenum:

1. Glatformen von Listerienkolonien mit ausgeprägtem beta-hämolyschem Hof.
2. Coliforme Kolonien ohne Hämolys.

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Keime sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die weitere Differenzierung der Keime aus den coliformen Kolonien sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: -
Sperma-Agglutination: ++

Sektionszeitpunkt: 4 Tage p. i.

Maus 19:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 2800

Diff.-Blutbild: 32, 0; 2, 0; 17, 37; 4; 8;

0-Titer: 1 : 200

PH-Wert im Duodenum: 6, 1

Blutplatten:

1. Mesenteriallymphknoten, Milz, Leber, Galle: Jeweils 10 bis 20 glatte Listerienkolonien mit angedeutetem beta-hämolyschem Hof.
2. Rectum: Zahlreiche große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen, vereinzelt längere Stäbchen.

Ad 2) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und zahlreiche gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Stäbchen aus den Mesenteriallymphknoten sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Maus 20:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 6800

Diff. -Blutbild: 36, 1; 5, 1; 16, 27; 1; 3;

O-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 2

Blutplatten:

Im Rectum zahlreiche Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Gramnegative, plumpe Stäbchen und weniger häufig grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Gewinnung von Reinkulturen:

Listerienkolonien in Glattform mit angedeuteter Beta-Hämolyse und coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

Die biochemische Untersuchung der hämolysierenden Keime sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Sektionszeitpunkt: 5 Tage p. i.

Maus 21:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 5000

Diff. -Blutbild: 32, 0; 1, 0; 36, 24; 4; 3;

O-Titer: 1 : 100

PH-Wert im Duodenum: 5, 1

Blutplatten:

In den Mesenteriallymphknoten drei, in der Milz fünf glatte Listerienkolonien mit deutlichem beta-hämolytischem Hof.

Mikroskopische Untersuchung:

Die Kolonien in der Milz wie in den Mesenteriallymphknoten werden von grampositiven, kokkoiden Kurzstäbchen gebildet.

Die biochemische Untersuchung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Maus 22:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 2400

Diff.-Blutbild: 16, 0; 1, 0; 36, 36; 7; 4;

O-Titer: 1 : 200

PH-Wert im Duodenum: 5, 4

Blutplatten:

1. Duodenum, Mesenteriallymphknoten, Milz, Leber, Galle: Zahlreiche Listerienkolonien in Glattform mit deutlichem beta-hämolytischem Hof.
2. Rectum: Viele große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Ad 2) Gramnegative, plumpe Stäbchen und weniger zahlreich grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Die biochemische Untersuchung der Keime aus den Mesenteriallymphknoten sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Sektionszeitpunkt: 5 Tage p.i.

Maus 23:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 7200

Diff.-Blutbild: 23, 0; 2, 1; 34, 27; 9; 4;

O-Titer: 1 : 200

PH-Wert im Duodenum: 5, 8

Blutplatten:

1. Das Ausstrichfeld ist übersät mit sehr zarten, etwa stecknadelkopfgroßen, rauhen Kolonien. Sie sind unpigmentiert und haben in der Mitte eine knopfartige Erhebung. Beim Abstreifen des Wachstums fällt die bröcklige Konsistenz der Kolonien auf. Hämolytische Erscheinungen sind nicht zu beobachten.
2. Mesenteriallymphknoten: Fünf glatte Listerienkolonien mit deutlichem beta-hämolytischem Hof.
3. Rectum: Zahlreiche große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Große, grampositive bis gramlabile, plumpe Stäbchen von unterschiedlicher Länge, darunter auch längere Fäden.

Ad 2) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen, daneben auch längere Stäbchen.

Ad 3) Zahlreiche gramnegative Stäbchen mit abgerundeten Enden. Weniger zahlreich grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Weitere Differenzierung:

Ad 1) Kein Wachstum in Rindfleisch-Bouillon. Dagegen Wachstum in 1 %iger Traubenzucker-Bouillon unter Bildung eines körnigen Sediments. Beweglichkeitsprobe aus oben genannter 48 Std. bei Zimmertemperatur bebrühter Bouillon positiv. Auch längere Fäden bewegen sich langsam rotierend vorwärts. Beweglichkeitsprobe von der Blutplatte: negativ. Die Keime gehen im Traubenzucker-Gelatine-Stich nicht an und sterben auch bei der wiederholt angesetzten bunten Reihe regelmäßig ab. Nur der Nachweis der Aesculin-Spaltung kann mehrmals erbracht werden. - Nach wiederholter Überimpfung auf Blutplatten wird das Wachstum spärlicher und bleibt schließlich ganz aus.
Diagnose: Es besteht die Möglichkeit, daß es sich um eine Listerienkolonie in Rauform handelt.

Differentialdiagnostisch kommt *Corynebacterium poinsettiae* in Betracht.

Ad 2) Die biochemische Untersuchung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Maus 24:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 8200

Diff.-Blutbild: 25, 0; 6, 1; 22, 29; 15; 2;

0-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 0

Blutplatten:

1. Mesenteriallymphknoten: Eine glatte Listerienkolonie mit angedeuteter Beta-Hämolyse.
2. Rectum: Zahlreiche große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Ad 2) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden und weniger zahlreich grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und längere Stäbchen.

Die biochemische Untersuchung der Keime aus den Mesenteriallymphknoten sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Sektionszeitpunkt: 7 Tage p. i.

Maus 25:

Sie ist in der Nacht verendet.

Sektion:

Äußere Besichtigung: Struppiges Haarkleid; kotverschmierter Anus.

Innere Besichtigung: Aufgetriebener, mit Gasblasen durchsetzter Darm. Starke Leber- und Milzschwellung; beide Organe sind dunkelrot verfärbt.

Blutplatten:

Mit Ausnahme des Gehirns wachsen in allen Ausstrichfeldern zahlreiche kleine Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien. In den Ausstrichfeldern für Duodenum und Rectum sind sie zusammengefloßen, so daß die typische Kolonieform nicht klar zum Ausdruck kommt.

Mikroskopische Untersuchung:

Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und gramnegative Stäbchen, die zum Teil aufgeblähte Enden haben. Auch längere fädige, gramnegative Gebilde sind zu sehen.

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus der Leber: Es entwickeln sich glatte Listerienkolonien mit ausgeprägtem beta-hämolytischem Hof und coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

Die biochemische Untersuchung der hämolysierenden Keime sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die weitere Differenzierung der Keime aus den coliformen Kolonien sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: + (24 Std.)

Sperma-Agglutination: ++

Um die Pathogenität der Keime näher zu prüfen, werden:

- a) je 0,3 cm³ einer der Dichte der Standardvergleichslösung entsprechenden Listeriensuspension an zwei 15 g schwere, weiße Mäuse subcutan verimpft. Die Resultate entsprechen weitgehend den in Versuch I bei Maus 13 angegebenen Ergebnissen.
- b) je 0,3 cm³ einer der Dichte der Standardvergleichslösung entsprechenden Coli-Bakterien-Suspension an zwei 15 g schwere, weiße Mäuse subcutan verimpft. Die beiden Mäuse zeigen sich schon zwei Stunden nach der Infektion krank: beschleunigte Atmung, depressives Verhalten. Sie sterben innerhalb von 24 Std. p. i. . Der path. -anat. Befund gleicht dem der Maus, aus der die Bakterien isoliert wurden.

Maus 26:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 8200

Diff.-Blutbild: 13, 1; 9, 0; 60, 14; 1; 2;

0-Titer: 1 : 200

PH-Wert im Duodenum: 5, 2

Blutplatten:

Rectum: Zahlreiche große Coli-Listerien-Gemeinschafts-Kolonien. .

Mikroskopische Untersuchung:

Grampositive, kokkoide Stäbchen und zahlreicher gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Maus 27:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 9000

Diff.-Blutbild: 25, 1; 5, 0; 22, 44; 0; 3;

0-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 1

Blutplatten und mikroskopische Untersuchung entsprechen in ihren Resultaten den bei Maus 26 angegebenen Ergebnissen.

Sektionszeitpunkt: 8 Tage p.i.

Maus 28:

Klin. Bild: gesträubtes Haarkleid, zitternder, tastender Gang.

Path.-anat. Veränderungen: Milz- und Leberschwellung.

Leukozytenzahl: 2400

Diff.-Blutbild: 15, 0; 0, 0; 45, 29; 7; 4;

0-Titer: 1 : 50

PH-Wert im Duodenum: 5, 7

Blutplatten:

Wachstum in allen Ausstrichfeldern mit Ausnahme des Gehirns. Im Rectum große, in den übrigen Feldern kleine Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Grampositive Kurzstäbchen und gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus dem Duodenum: Es entwickeln sich glatte Listerienkolonien mit beta-hämolytischem Hof und coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

Die biochemische Untersuchung der hämolysierenden Keime sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die weitere Differenzierung der Keime aus den coliformen Kolonien sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: + (24 Std.)

Sperma-Agglutination: ++

Maus 29:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 4000

Diff. -Blutbild: 23, 0; 2, 0; 23, 39; 8; 5;

0-Titer: 1 : 800

PH-Wert im Duodenum: 5,5

Blutplatten:

1. Mesenteriallymphknoten, Milz, Leber, Galle, Niere: Zahlreiche kleine Coli-~~Listerien~~-Gemeinschaftskolonien.
2. Rectum: Zahlreiche große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und weniger zahlreich gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden, darunter auch solche, deren Enden blasig aufgetrieben sind und Fadenformen.

Ad 2) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden und, zahlenmäßig zurücktretend, grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten: Glatte Listerienkolonien mit deutlichem beta-hämolytischem Hof und coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

Die biochemische Untersuchung der Keime aus den hämolysierenden Kolonien sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die weitere Differenzierung der Keime aus den coliformen Kolonien sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: + (24 Std.)

Sperma-Agglutination: ++

Sektionszeitpunkt: 9 Tage p.i.

Maus 30:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 8800

Diff.-Blutbild: 28, 1; 5, 0; 30, 30; 2; 4;

O-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 2

Blutplatten:

1. Duodenum: Fünf kleine Coli-Listerien-Gemeinschafts-Kolonien.

2. Rectum: Zahlreiche, große Coli-Listerien-Gemeinschafts-Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) Zahlreiche grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Ad 2) Zahlreiche gramnegative, plumpe Stäbchen und weniger zahlreich grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus dem Duodenum: Es entwickeln sich glatte Listerienkolonien mit deutlichem beta-hämolytischem Hof und coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

Die biochemische Untersuchung der Keime aus den hämolysierenden Kolonien sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die weitere Differenzierung der Keime aus den coliformen Kolonien sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: -

Sperma-Agglutination: +

Maus 31:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 6800

Diff.-Blutbild: 26, 0; 7, 2; 30, 30; 2; 3;

O-Titer: negativ

PH-Wert im Duodenum: 5, 4

Blutplatten und weitere Differenzierung entsprechen in ihren Resultaten den bei Maus 30 gefundenen Ergebnissen.

Sektionszeitpunkt: 10 Tage p. i.

Maus 32:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 9600

Diff. -Blutbild: 21, 0; 6, 1; 26, 40; 3; 3;

0-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5,1

Blutplatten:

1. Duodenum: Schimmelpilze

2. Rectum: Zahlreiche große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden und weniger zahlreich grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Maus 33:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 8200

Diff. -Blutbild: 22, 0; 4, 1; 6, 56; 9; 4;

0-Titer: 1 : 1600

PH-Wert im Duodenum: 5,6

Blutplatten:

1. Duodenum: Schimmelpilze

2. Mesenteriallymphknoten: Acht kleine Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

3. Rectum: Zahlreiche Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 2) Sehr viele grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und längere Stäbchen, sowie ein viel geringerer Anteil von gramnegativen, plumpen Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Ad 3) Zahlreiche, gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden und wenige grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten: Es entwickeln sich Listerienkolonien in Glattform mit angedeutetem beta-hämolytischem Hof und coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

Die weitere Differenzierung der Keime aus den coliformen Kolonien sichert die Diagnose: E. coli mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: -
Sperma-Agglutination: +

Sektionszeitpunkt: 11 Tage p.i.

Maus 34:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 10200

Diff. -Blutbild: 14, 1; 11, 0; 40, 28; 2; 4;

0-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5, 5

Blutplatten:

Im Rectum zahlreiche große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden und weniger zahlreich grampositive, kokkoide Stäbchen.

Maus 35:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 11000

Diff. -Blutbild: 15, 0; 8, 1; 49, 22; 2; 3;

0-Titer: 1 : 200

PH-Wert im Duodenum: 5, 7

Blutplatten und mikroskopische Untersuchung entsprechen in ihren Resultaten den bei Maus 34 angegebenen Ergebnissen.

Sektionszeitpunkt: 18 Tage p.i.

Maus 36:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 8800

Diff. -Blutbild: 13, 0; 6, 1; 25, 50; 3; 2;

0-Titer: nicht festgestellt

PH-Wert im Duodenum: 5, 4

Blutplatten:

1. Duodenum: Schimmelpilze.

2. Rectum: Zahlreiche große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 2) Zahlreiche gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden und weniger häufig grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Maus 37:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 11000

Diff.-Blutbild: 11, 0; 8, 0; 45, 33; 1; 2;

0-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5,0

Blutplatten:

1. Duodenum: Schimmelpilze.
2. Mesenteriallymphknoten: Drei glatte Listerienkolonien mit angedeuteter Beta-Hämolyse.
3. Rectum: Zahlreiche große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 2) Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und längere Stäbchen.

Ad 3) Zahlreiche gramnegative Stäbchen mit abgerundeten Enden und weniger zahlreich grampositive, kokkoide Kurzstäbchen und Stäbchenformen.

Die biochemische Untersuchung der grampositiven Keime aus den Mesenteriallymphknoten sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Um die pathogenen Eigenschaften der Listerien aus den Mesenteriallymphknoten näher zu prüfen, wird je 0,3 cm³ einer in ihrer Dichte der Standardvergleichssuspension entsprechenden Listerien-Aufschwemmung an zwei 15 g schwere, weiße Mäuse verimpft. Das Ergebnis ist ähnlich wie bei den früher geimpften Mäusen. Die Tiere sterben nach fünf Tagen.

Sektionszeitpunkt: 4 Wochen p.i.

Maus 38:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 12800

Diff.-Blutbild: 14, 0; 9, 1; 23, 45; 3; 5;

0-Titer: 1 : 400

PH-Wert im Duodenum: 5,2

Blutplatten:

Im Rectum zahlreiche coliforme Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Maus 39:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 11000

Diff. -Blutbild: 10, 0; 8, 1; 21, 53; 5; 2;

O-Titer: 1 : 800

PH-Wert im Duodenum: 5, 4

Blutplatten:

Im Rectum zahlreiche große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Mikroskopische Untersuchung:

Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden und weniger zahlreich grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Gewinnung von Reinkulturen:

Glatformen der Listerien-Kolonien mit angedeuteter Beta-Hämolyse und coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

Die biochemische Untersuchung der Keime aus den hämolysierenden Kolonien sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes*.

Die Pathogenitätsprüfung kommt zu einem ähnlichen Ergebnis wie die früheren Untersuchungen.

Maus 40:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 16 000

Diff. -Blutbild: 18, 0; 10, 0; 41, 24; 3; 4;

O-Titer: 1 : 800

PH-Wert im Duodenum: 5, 8

Blutplatten:

Im Rectum zahlreiche coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

Mikroskopische Untersuchung:

Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

c) Diskussion

I. Der Versuchsergebnisse vor der Infektion:

1. Vor der Schädigung der Mäuse durch Hunger und Kälte:

a) Zu den bakteriologischen Befunden:

Die Befunde im Duodenum ließen keine Hilfsursachen erkennen, die eine Infektion fördern konnten. Der PH-Wert schwankte zwischen 5,2 und 5,8. Er lag also an der unteren Grenze des für das Wachstum von *Listeria monocytogenes* noch günstigen Bereiches und unterschritt diesen sogar, während *E. coli* durch ihn nicht unterdrückt werden konnte.

b) Zu den hämatologischen Befunden:

1. Blutmorphologische Untersuchungen:

Die Leukozytenzahl schwankte zwischen 9800 und 14800. Sie entsprach also in etwa den in der Literatur als normal angegebenen Werten.

Der beim Differential-Blutbild hauptsächlich interessierende Monocytenanteil betrug 1 %. Ein gültiges Zahlenverhältnis zwischen kleinen und großen Lymphozyten kann auch hier nicht angegeben werden. Die Gesamtleukozytenzahl entspricht etwa den bei Versuch I vor der Infektion gefundenen Werten. Die segmentkernigen, neutrophilen Granulozyten schwankten zwischen 11 und 17 %, segmentkernige, eosinophile Granulozyten wurden bei keiner der fünf Mäuse gefunden. Der Anteil an stabkernigen, neutrophilen Granulozyten lag zwischen 8 und 11 %. Bei zwei Mäusen wurde ein stabkerniger, eosinophiler Granulozyt festgestellt. In den Blutaussstrichen von vier der seziierten Mäuse fanden sich wieder die fraglichen Zellen, die als eine besondere Gruppe am Schluß der Zahlenreihe genannt wurde. Ihr Anteil betrug 3 bis 5 %.

2. Serologische Untersuchungen:

Maus 4 zeigte einen negativen 0-Titer, bei Maus 2 betrug er 1 : 50, bei Maus 1 und 5 1 : 200, bei Maus 3 1 : 400.

2. Nach der Schädigung durch Hunger und Kälte.

a) Zum klinischen Bild der infizierten Mäuse:

Das gesträubte Haarkleid und der unbeholfene, klamme Gang der Tiere ließen eine Schädigung erkennen.

b) Zu den bakteriologischen Befunden:

Die aus dem Duodenum von Maus 7, 9 und 10 isolierten Coli-Bakterien erwiesen sich sowohl morphologisch, biochemisch (Maus 7) wie auf Grund ihrer Sperma-

agglutinierenden Eigenschaften und ihres Verhaltens im Tierversuch als deutlich toxisch für weiße Mäuse. Bei Maus 7 hatten sie die Darmschranke passiert und ließen sich aus den Mesenteriallymphknoten isolieren. - Der PH-Wert des Duodenums lag bei den meisten Mäusen unter der unteren Grenze, die noch ein Listerien-Wachstum zuläßt; er erlaubte aber in jedem Falle ein Coli-Bakterien-Wachstum.

c) Zu den hämatologischen Befunden:

1. Blutmorphologische Untersuchungen.

Es zeigte sich bei allen Mäusen ein Leukozytensturz, der bei einzelnen Tieren mehr als die Hälfte der bei den Mäusen vor der Schädigung durch Hunger und Kälte festgestellten Werte betrug. Im Differential-Blutbild war eine deutliche "Arnethsche Kernverschiebung nach rechts" zu erkennen. Die stabkernigen, neutrophilen Granulozyten waren bis auf einen bei Maus 7 und 10 verschwunden, die Anzahl der segmentkernigen, neutrophilen Granulozyten etwa um den Anteil der bei den ungeschädigten Mäusen angegebenen stabkernigen, neutrophilen Granulozyten angestiegen. Aus dem Verhalten der eosinophilen, segmentkernigen wie stabkernigen Granulozyten waren Schlußfolgerungen nicht zu ziehen. Der Anteil der kleinen Leukozyten hatte sich gegenüber dem der großen erhöht. Monocyten wurden nur noch bei Maus 7 (2 %) und bei Maus 8 (1 %) gefunden. Auch Zellen der fraglichen Gruppe waren zu finden. Ihr Anteil machte bei 4 Mäusen 2 %, bei einer Maus 3 % aus.

2. Serologische Untersuchungen:

Die 0-Titer bewegten sich in den gleichen Bereichen wie die Titer der vor der Schädigung durch Hunger und Kälte seziierten Mäuse.

II. Der Versuchsergebnisse nach der Infektion:

a) Zum klinischen Bild der infizierten Mäuse:

In der Nacht vom fünften zum sechsten Tag p.i. verendete eine Maus. Krankheitszeichen wurden am Vortag nicht beobachtet, doch wurden solche bei Maus 28 sieben Tage nach der Infektion festgestellt; sie deuteten auf eine allgemeine Septikämie und nicht auf eine Affektion des Zentralnervensystems wie bei der Maus in Versuch I. Offenbar hatte der Infektionsablauf während dieses Zeitpunktes seinen Höhepunkt erreicht. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß noch mehr Mäuse Symptome gezeigt hätten und auch verendet wären, wenn nicht jeden Tag p.i. zwei Tiere seziiert worden wären.

b) Zu den pathologisch-anatomischen Veränderungen:

Es konnten bei allen Versuchstieren des Hauptversuches keine pathologisch-anatomischen Veränderungen festgestellt werden, die für eine Infektion mit *Listeria* charakteristisch sind. Die ermittelten Milz- und Leberschwellungen (Maus 19, 25, 38) konnten ebenso bei einer Coli-Septikämie auftreten. Bei den Darmveränderungen (Maus 25) ist es nicht sicher, ob es sich nicht um postmortale Veränderungen handelt.

c) Zu den bakteriologischen Befunden:

Der PH-Wert im Duodenum lag wieder im schwach sauren Bereich. Entscheidende Beziehungen zwischen ihm und dem Bakterien-Wachstum im Duodenum waren bei allen Mäusen nicht festzustellen.

Bei 12 Mäusen konnten im Duodenum Keime nachgewiesen werden und zwar bei 10 Mäusen *E. coli* und *Listeria monocytogenes* in Wachstumsgemeinschaft (Maus 11, 12, 13, 14, 15, 18, 25, 28, 30, 31), wobei *E. coli* bei sieben Tieren (Maus 13, 14, 15, 18, 28, 30, 31) Eigenschaften aufwies, die auf Toxizität deuteten. Bei der verendeten Maus wurden die aus der Leber gewonnenen Coli-Bakterien auf Toxizität geprüft. Sie erwiesen sich als erheblich toxisch für weiße Mäuse, so daß anzunehmen ist, daß von ihnen eine stark krankmachende Wirkung auf das betreffende Tier ausgeübt worden ist. Bei Maus 22 fand sich *Listeria monocytogenes* in Reinkultur im Duodenum, bei Maus 23 fanden sich Keime, die nicht sicher als Listerien identifiziert werden konnten.

Ein Angehen der Infektion konnte bei allen Mäusen festgestellt werden, bei denen der Nachweis von stark toxischen Coli-Bakterien im Duodenum gelang; dies waren Maus 14, 18, 28, wobei sich *E. coli* mit *Listeria monocytogenes* auch nach Durchbrechung der Darmschranke zur Wachstumsgemeinschaft verbunden hatte. Reinkulturen von *Listeria monocytogenes* wie auch von *E. coli* konnten bei diesen Mäusen nicht ermittelt werden.

Die Infektion aber ging darüber hinaus noch an bei weiteren Mäusen: bei Maus 16 in Wachstumsgemeinschaft mit *E. coli*, bei Maus 17, 19, 21, 23, 25, 28, 29 wieder in Wachstumsgemeinschaft mit *E. coli*, bei Maus 33 und 37 in Reinkultur, zusammen also 16 Mäusen, das sind 50,3 % der infizierten Tiere. Bei acht dieser Tiere (etwa 25 %) handelte es sich dabei um eine Mischinfektion von *Listeria monocytogenes* mit *Escherichia coli*, bei der nicht sicher ist, ob die krankmachenden Wirkungen der Coli-Bakterien die der Listerien übertrafen (Maus 25).

Die Keime drangen bei den meisten der genannten Tiere weit in den Mäusekörper vor und zwar konnte wieder wie bei Versuch I die lymphogene und darüber

hinaus hämatogene Ausbreitung nachgewiesen werden. Offenbar nur bis zu den Mesenteriallymphknoten gelangten sie bei Maus 16, 23, 24, 33, 37, da sie nach Durchbrechung der Darmschranke nur hier nachgewiesen werden konnten. Vielleicht hatten die Abwehrkräfte des Körpers sie im übrigen Organismus bereits beseitigt (Maus 33 und 37). Bei folgenden Mäusen war ein weiteres Vordringen festzustellen: Bei Maus 14 konnten sie aus Milz, Leber und Herzblut isoliert werden, auch im Blutausschrieb waren grampositive Kurzstäbchen von der Morphologie der *Listeria monocytogenes* und gramnegative Stäbchen von der Morphologie der *Escherichia coli* zu erkennen. Die hämatogene Ausbreitung ließ sich also kulturell und mikroskopisch im Blutausschrieb nachweisen. Bei Maus 17 fanden sie sich in Milz, Leber, Niere, bei Maus 18 in Milz, Leber und Herzblut. Auch bei der letztgenannten Maus ließ sich die hämatogene Ausbreitung zusätzlich im nach Gram gefärbten Blutausschrieb feststellen. Bei Maus 19 waren sie aus Milz, Leber, Galle zu isolieren, bei Maus 21 aus der Milz, bei Maus 22 aus Milz, Leber und Galle, bei Maus 29 aus Milz, Leber, Galle, Niere. Bei Maus 28 kam es zu einer Septikämie, bei der die Keime aus allen ausgestrichenen Organen mit Ausnahme des Gehirns isoliert werden konnten.

Die Listerien ließen sich bei 27 Mäusen aus dem Darm (Duodenum bzw. Rectum) isolieren und zwar bei Maus 39 noch vier Wochen p. i. . Sie besaßen also auch in dieser Versuchsreihe keine große Neigung, den Darm zu verlassen. Nur bei drei Mäusen konnten sie aus der Galle gezüchtet werden und zwar nur dann, wenn auch die Leber infiziert war, so daß anzunehmen ist, daß sie über die Leber und nicht aus dem Darm in die Galle gelangten.

Ähnlich wie im ersten Versuch bildeten die Listerien auch jetzt mit *E. coli* häufig Wachstumsgemeinschaften, die in besonderen Kolonieförmigkeiten ihren Ausdruck fanden. Es konnte erkannt werden, daß sich die Kolonien in ihrem Aussehen änderten, je nach dem, ob der Listerien-Anteil oder die Coli-Beteiligung überwog. Bei überwiegender Listerien-Beteiligung blieben die Kolonien kleiner, sie zeigten helleres, milchglasähnliches Aussehen. Bei überwiegendem Coli-Anteil wurden die Kolonien größer, sie zeigten eine mehr schmutzig graue Färbung bei glänzender Oberfläche und neigten zur Ring- und Knopfbildung. - Auffallende Veränderungen des Nährbodens wurden bei den Kolonien mit überwiegender Listerienbeteiligung, die im Versuchsprotokoll als kleine Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien bezeichnet wurden, nicht gesehen. Dagegen trat bei den als große Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien bezeichneten Kolonieförmigkeiten, bei denen der Coli-Anteil überwog, in Einzelfällen eine vergürnende Hämolyse dann auf, wenn die Kolonien zusammenflossen (Maus 15, 17). Bei Einzelkolonien war der Nährboden in deren Umgebung nur dunkel verfärbt (Maus 17).

Auf Grund des in diesem Versuch nachgewiesenen häufigen Vorkommens der Listerien im Darm und auch in der Niere (Maus 17, 29) ist eine Ausscheidung mit dem Kot und Harn zu vermuten.

Mit Ausnahme der Wachstumsgemeinschaften mit *E. coli* bildeten die Listerien stets glatte Kolonien mit mehr oder weniger gut ausgebildetem beta-hämolytischem Hof. Bei der bei Maus 23 fünf Tage p.i. gesehenen Rauform ist es nicht sicher, ob es sich um *Listeria monocytogenes* handelte. - Morphologisch und färbend lagen überwiegend grampositive, kokkoide Kurzstäbchen, zeitweilig zusammen mit längeren Stäbchen, vor. Die angegebene Rauform bildete gramlabile Stäbchen und Fadenformen. Fadenformen wurden auch bei *E. coli* (Maus 17, 18, 25, 28, 29) zusammen mit Stäbchen, deren Enden gebläht waren (Maus 25, 28, 29), beobachtet. Sie können als Zeichen für Toxizität angesehen werden.

Schwankungen im pathogenen Verhalten der aus den Versuchstieren isolierten Listerien konnte durch die in Einzelfällen vorgenommene subcutane Verimpfung auf weiße Mäuse (Maus 25, 37, 39) nicht nachgewiesen werden. Auch die vier Wochen p.i. aus dem Darm von Maus 39 isolierten Listerien erwiesen sich im Tierversuch als virulent.

d) Zu den hämatologischen Befunden:

1. Blutmorphologische Untersuchungen:

Es ist anzunehmen, daß bei den meisten der infizierten Mäuse ein ähnlicher Leukozytensturz stattfand wie bei den nach der Hunger- und Kälteeinwirkung seziierten, nicht infizierten Mäusen. Der hinzutretende Infektionsreiz führte, wie aus den Leukozytenzahlen zu ersehen ist, eher zu einer Leukopenie als zu einer Leukozytose. Die Leukozytenzahlen von Maus 11 bis 31 lagen alle unter bzw. an der unteren Grenze der als normal angegebenen Werte. Erst von Maus 32 (Sektionszeitpunkt 9 Tage p.i.) an normalisierte sich die Leukozytenzahl wieder und erreichte Werte, die an die Zahlen der vor der Schädigung der Versuchsgruppe seziierten fünf Mäuse heranreichen. -

Die Leukopenie wird deutlich bei Vergleich der Leukozytenzahlen einzelner Tiere mit dem betreffenden bakteriologischen Befund: Maus 14: Leukozytenzahl 3000; Isolation von *Escherichia coli* und *Listeria monocytogenes* aus Milz, Leber, Herzblut; Maus 16: Leukozytenzahl 3200; Isolation von *Escherichia coli* und *Listeria monocytogenes* aus den Mesenteriallymphknoten; Maus 17: Leukozytenzahl 4200; Isolation von *Escherichia coli* und *Listeria monocytogenes* aus den Mesenteriallymphknoten, aus Milz, Leber, Niere; Maus 19: Leukozytenzahl 2800; Isolation von *Listeria monocytogenes* aus den Mesenteriallymphknoten, aus Milz, Leber, Galle. Als eindrucksvolles Beispiel sei

noch Maus 28 angeführt, die klinisch die Symptome einer Septikämie zeigte, als deren Ursache *Listeria monocytogenes* und *E. coli* aus allen Organen, mit Ausnahme des Gehirns, gezüchtet werden konnte. Ihre Leukozytenzahl betrug 2400.

Im Differentialblutbild war auch nach der Infektion eine "Arnethsche Kernverschiebung nach rechts" deutlich zu erkennen. Doch fand durch den Infektionsreiz keine weitere Rechtsverschiebung statt. Von Maus 17 ab (48 Std. p.i.) kamen die Stabkernigen allmählich wieder zum Vorschein, ab Maus 24 (5 Tage p.i.) kann wieder von einem normalen Differentialblutbild gesprochen werden. Es war jedoch schon eine Vermehrung der Monocyten sichtbar. Bei Maus 22, 7 Tage p.i. betrug sie 7 %, bei Maus 23, 5 Tage p.i. 9 %, bei Maus 24 15 %. Damit war aber auch schon die Kulmination der Monocytenvermehrung erreicht. Die im Folgenden seziierten Mäuse zeigten durchwegs niedrigere Werte. Für die übrigen Zellgruppen der Differentialblutbilder gilt das bei Versuch I Gesagte. Außer einer Monocytose waren auch in diesem Versuch keine für die Listeriose charakteristischen Veränderungen blutsymptomatischer Natur aus den relativen Leukozytenzahlen ersichtlich.

2. Serologische Untersuchungen:

Sie unterschieden sich nicht wesentlich von den in Versuch I festgestellten Resultaten, Maus 39 und 40 wiesen noch vier Wochen p.i. 0-Titer von 1 : 800 auf. Von Maus 39 ließen sich Listerien aus dem Rectum isolieren. Die etwas erhöhten Titer scheinen auf eine überwundene Listerieninfektion hinzuweisen.

3. Versuch III:

Kontrolle zu Versuch I und II

a) Versuchsanordnung:

Die Prüfung des Infektionsablaufes bei Versuch II hatte ergeben, daß es bei Mäusen, die durch dreitägiges Hungern und durch fünfstündige Einwirkung von Temperaturen um 4 ° C geschädigt worden waren, nach anschließender peroraler Infektion mit *Listeria monocytogenes* zu einer Mischinfektion zwischen Listerien und *E. coli* kommen kann, bei der es nicht sicher war, ob die krankmachenden Wirkungen der Coli-Bakterien, deren Toxizität in vielen Fällen nachgewiesen werden konnte, stärker waren als die der Listerien, die bei einem großen Prozentsatz der Mäuse nur eine saprophytäre Funktion im Mäusedarm innehatten. Daher war es naheliegend, eine Mäusegruppe - es standen zu die-

sem Zweck 20 weiße Mäuse zur Verfügung - den gleichen schädigenden Einwirkungen auszusetzen wie die der zweiten Versuchsreihe und die Auswirkungen dieser Schädigungen näher zu prüfen.

Im einzelnen wurde folgendermaßen verfahren:

1. Bestimmung des absoluten und relativen Blutbildes sowie des PH-Wertes im Duodenum bei fünf Tieren mit anschließender Sektion und Beimpfung von Blutplatten mit den gleichen Zielen wie bei Versuch I und II.
2. Schädigung der übrigen Mäuse wie bei Versuch II.
3. Bestimmung des absoluten und relativen Blutbildes und des PH-Wertes im Duodenum bei fünf Tieren mit anschließender Sektion und Beimpfung von Blutplatten mit den gleichen Zielen wie bei Versuch II.
4. Beobachtung der übrigen Mäusegruppe während eines Zeitraumes von 14 Tagen bei normaler Haltung.

b) Versuchsergebnisse

- 1.) Zusammenfassung der vor der Schädigung durch Hunger und Kälte durchgeführten Untersuchungen:

Alle Mäuse machen vor der Sektion einen gesunden, munteren Eindruck.

Leukozytenzahlen:

Maus 1:	14600	Maus 4:	12200
Maus 2:	9800	Maus 5:	11800
Maus 3:	11600		

Differential-Blutbilder:

Maus 1:	14, 0; 9, 1; 23, 51; <u>2</u> ; 0;
Maus 2:	12, 0; 7, 0; 30, 47; <u>1</u> ; 3;
Maus 3:	15, 0; 7, 0; 28, 44; <u>3</u> ; 3;
Maus 4:	11, 0; 12, 1; 41, 30; <u>1</u> ; 4;
Maus 5:	12, 1; 11, 0; 33, 38; <u>0</u> ; 5;

PH-Werte im Duodenum:

Maus 1:	5, 2	Maus 4:	5, 4
Maus 2:	6, 3	Maus 5:	7, 1
Maus 3:	5, 8		

Blutplatten und weitere Differenzierung:

Bei Maus 3 plätzchenartige Kolonien im Duodenum mit schmutzig weißlicher

Pigmentbildung, die sich in die Nährbodenoberfläche eingesenkt haben, einen Durchmesser von etwa 2 mm zeigen und sich im mikroskopischen Präparat als grampositive Staphylokokken erweisen. Im Duodenum von Maus 4 mehrere coliforme Kolonien ohne Hämolyse; im mikroskopischen Präparat gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden. Ihre weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: -

Sperma-Agglutination: -

Im Rectum aller Mäuse coliforme Kolonien.

2.) Ergebnisse der nach der Schädigung durch Hunger und Kälte durchgeführten Untersuchungen:

Klinisches Bild der lebenden Tiere:

Die meisten Mäuse hocken zusammengedrängt in einer Ecke des Käfigs; gesträubtes Haarkleid; nach Herausnahme klamme, tastende Bewegungen.

Drei Tiere (Maus 6, 7, 8) haben sich von den übrigen Mäusen abgesondert. Sie können nicht mehr richtig stehen und laufen; Atmungsstörungen.

Maus 6:

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 2400

Diff.-Blutbild: 22, 0; 0, 0; 45, 22; 1; 4;

PH-Wert im Duodenum: 5, 8

Im nach Gram gefärbten Blutaussstrich sind grampositive Staphylokokken nachzuweisen.

Blutplatten:

In allen Ausstrichfeldern mit Ausnahme des Gehirns Wachstum von plätzchenartigen Kolonien (wie bei Maus 3) mit weißlicher Pigmentbildung. Im Rectum massenhaft coliforme Kolonien, größtenteils zusammengefloßen.

Mikroskopische Untersuchung:

- a) der Keime aus den plätzchenartigen Kolonien: Grampositive Staphylococcen.
- b) der Keime aus dem Rectum: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Maus 7:

Path. -anat. Veränderungen: Milz und Leberschwellung; beide Organe dunkel-
rot verfärbt.

Leukozytenzahl: 2000

Diff. -Blutbild: 39, 0; 1, 0; 27, 29; 0; 4;

PH-Wert im Duodenum: 6, 2

Blutplatten:

In allen Ausstrichfeldern mit Ausnahme des Gehirns Wachstum von plätzchen-
artigen Kolonien mit weißlicher Pigmentbildung wie bei Maus 3 und von coli-
formen Kolonien ohne Hämolyse.

Mikroskopische Untersuchung:

a) der Keime aus den plätzchenartigen Kolonien: Grampositive Staphylococcen.

Diagnose: Micrococcus albus.

b) der Keime aus den coliformen Kolonien des Duodenums: Gramnegative, plum-
pe Stäbchen mit abgerundeten Enden, darunter Fadenformen und Stäbchen,
deren Enden gebläht sind.

Die weitere Differenzierung der gramnegativen Stäbchen sichert die Diagnose:

E. coli mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: + (48 Std.)

Sperma-Agglutination: +++

Maus 8:

Path. -anat. Veränderungen: Milz- und Leberschwellung

Leukozytenzahl: 1800

Diff. -Blutbild: 33, 0; 0, 0; 48, 16; 0; 3;

PH-Wert im Duodenum: 5, 9

Blutplatten:

Wachstum in allen Ausstrichfeldern. Es sind verschiedenartige Kolonieförmigkeiten
gewachsen, doch sind die coliformen Kolonien überall vertreten. Nur die im
Duodenum gewachsenen werden weiter untersucht.

Mikroskopische Untersuchung:

Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden, Fadenformen und
Stäbchen mit geblähten Enden sind sichtbar.

Die weitere Differenzierung sichert die Diagnose: E. coli mit folgenden Eigen-
schaften:

Saccharose-Spaltung: + (24 Std.)

Sperma-Agglutination: +++

Maus 9:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 5000

Diff. -Blutbild: 22, 0; 3, 1; 44, 24; 1; 5;

PH-Wert im Duodenum: 6, 2

Blutplatten:

1. Duodenum: Zahlreiche coliforme Kolonien ohne Hämolyse.

2. Rectum: Wie bei 1).

Mikroskopische Untersuchung:

Ad 1) und 2) Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Die weitere Differenzierung der gramnegativen Stäbchen aus dem Duodenum sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung: -

Sperma-Agglutination: +

Maus 10:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 6800

Diff. -Blutbild: 18, 1; 4, 0; 28, 57; 2; 4;

PH-Wert im Duodenum: 5, 6

Blutplatten:

Duodenum: keimfrei

Rectum: coliforme Kolonien.

3.) Ergebnisse der Beobachtung der restlichen Mäusegruppe:

In der Nacht vom vierten zum fünften Tage nach der Hunger- und Kälteeinwirkung verendet eine Maus. Krankheitszeichen wurden während der Tage vorher nicht beobachtet.

Sektion:

Äußere Besichtigung: Struppiges Haarkleid, kotverschmierter Anus.

Innere Besichtigung: Darm mit Gasblasen durchsetzt, zerfließlich; Milz- und Leberschwellung.

Blutplatten:

Zahlreiche coliforme Kolonien, aber auch andere Kolonieformen in allen Ausstrichfeldern.

Mikroskopische Untersuchung:

Von Keimen aus coliformen Kolonien des Duodenums: Gramnegative, plumpe

Stäbchen mit abgerundeten Enden; daneben Fadenformen.

Die weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Saccharose-Spaltung:	-
Sperma-Agglutination:	++

Die übrigen neun Mäuse zeigen keinerlei Krankheitszeichen und werden nach 14-tägiger Beobachtung aus dem Versuch genommen.

c) Diskussion

1. Der Versuchsergebnisse vor der Hunger- und Kälteeinwirkung.

Es lagen sowohl hämatologisch wie bakteriologisch ähnliche Befunde vor wie bei den vorher durchgeführten Versuchsreihen. Das schwach saure Milieu des Mäuseduodenums legt den Gedanken nahe, daß die dort vorgefundenen Keime, u. a. auch *E. coli* nicht nur durch Aufwanderung aus dem Dickdarm sondern auch per os in die oberen Abschnitte des Dünndarms gelangen können; doch wären, um diese Frage zu entscheiden, eingehendere Untersuchungen notwendig. Die bei Maus 4 vorgefundenen Colibakterien zeigten keine auf Toxizität hindeutenden Eigenschaften.

2. Der Versuchsergebnisse nach der Einwirkung durch Hunger und Kälte:

a) Zum klinischen Bild der Mäuse:

Drei Tiere zeigten sich schwerkrank; sie waren also stärker geschädigt worden als die den gleichen Bedingungen ausgesetzten Mäuse der zweiten Versuchsreihe, bei denen nur Symptome, wie bei den restlichen 12 Tieren dieser Versuchsgruppe zu sehen waren.

b) Zu den pathologisch-anatomischen Veränderungen:

Bei Maus 7, 8 und der fünf Tage nach der Hunger- und Kälteeinwirkung verendeten Maus lagen die gleichen pathologisch-anatomischen Veränderungen vor, wie sie bei den entsprechenden Tieren der zweiten Versuchsreihe vorkamen. - Sie dürften somit in allen Fällen mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Einwirkung von toxischen Coli-Bakterien hervorgerufen worden sein.

c) Zu den bakteriologischen Befunden:

Bei Maus 6 wuchsen in allen Ausstrichfeldern mit Ausnahme des Gehirns gram-positive Staphylococcen. Der Nachweis von toxischen Colibakterien im Duodenum gelang nicht, so daß zu vermuten ist, daß es den Keimen auch ohne deren Hilfe gelang, durch die infolge von Hunger und Kälte (Zellschrumpfung) geschädigte Darmschleimhaut in den Organismus einzuwandern. Bei Maus 7

dagegen fanden sich Staphylococcen-, bei Maus 8 verschiedene, unbekannte Kolonieformen, bei beiden Mäusen aber auch coliforme Kolonien in allen Ausstrichfeldern. Der Nachweis von morphologisch veränderten, saccharosehaltigen und Sperma-Zellen stark agglutinierenden Colibakterien aus dem Duodenum gelang, so daß in diesen beiden Fällen die Infektion zweifellos unter Einwirkung von toxischen Coli-Keimen zustande kam. Der gleiche Sachverhalt scheint bei der erst nach fünf Tagen verendeten Maus vorzuliegen.

d) Zu den hämatologischen Befunden:

Es lagen ähnliche Befunde vor, wie bei Versuch II.

Bei allen untersuchten Tieren war eine Leukopenie festzustellen, die besonders deutlich bei den Tieren zum Ausdruck kam, bei denen die Isolation von Bakterien aus den inneren Organen gelang (Maus 6: 2400, Maus 7: 2000, Maus 8: 1800).

Im Differentialblutbild war eine "Arneeth'sche Kernverschiebung nach rechts" erkennbar.

4. Versuch IV

a) Versuchsanordnung

Die vorhergehenden Versuche hatten ergeben, daß es Listerien möglich ist, auf lymphogenem Wege die Darmschranke zu überwinden, doch waren Krankheitszeichen nur in einem Fall der ersten Versuchsreihe beobachtet worden. Bei der Hälfte der Listerienfunde in den inneren Organen ließ sich der Weg der Listerien nur bis zu den Mesenteriallymphknoten verfolgen. - Zu einem mehr stürmischen Verlauf der experimentellen Mäuselisteriose kam es bei peroraler Infektion nach Schädigung der Tiere durch Hunger und Kälte, als deren begünstigenden Momente die Einwirkung von toxischen Coli-Keimen auf die Darmschleimhaut, ein Leukozytensturz mit "Arneeth'scher Kernverschiebung nach rechts" nachgewiesen wurde und eine Schrumpfung der Schleimhautzellen infolge der Kältewirkung (Maus 6-Kontrolle) nahelag; Vorgänge, die durch einen Kontrollversuch wiederholt und bestätigt werden konnten.

Eine reine Listerien-Septikämie wurde bei keiner der peroral infizierten Mäuse festgestellt, doch kam es regelmäßig zu einer solchen, wenn 0,3 cm³ einer auf die Standardvergleichsdichte eingestellten Listeriensuspension an weiße Mäuse subcutan verimpft wurden, der 15 g schwere Tiere in jedem Fall erlagen. Aus ihren Organen, einschließlich den zur Aussaat gelangten Darmabschnitten, waren dabei mit Ausnahme des Gehirns immer Listerien in großer Zahl zu isolieren. Nicht nur in den Ausstrichfeldern des Darmes sondern auch

in denen der anderen Organe wuchsen Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

In der vorliegenden Versuchsreihe wurde die Aufgabe gestellt, die zu erwartende Septikämie bei einer Gruppe von 40 15 - 20 g schweren Mäusen genauer zu verfolgen. Hierzu wurden die Mäuse mit jeweils 0,2 cm³ der auf die Standardvergleichsdichte eingestellten Listeriensuspension subcutan infiziert und in kurzen Zeitabständen danach getötet und untersucht.

Um einen Überblick über die Abwehrkräfte und die bakteriologischen Verhältnisse, vor allem im Duodenum der zu infizierenden Mäuse zu erlangen, wurde wie in den vorausgegangenen Versuchen bei fünf Tieren das absolute und relative Blutbild sowie der 0-Titer bestimmt und nach anschließender Sektion aus den Mäuse-Organen auf Blutplatten ausgesät.

Hauptsächlich sollte das Verhältnis der Listerien zum Darm und den darin vorkommenden Coli-Keimen geprüft werden. Daher wurde diesmal auch der Inhalt des Mitteldarms der betreffenden Mäuse in die Untersuchung einbezogen.

b) Versuchsergebnisse

1. Zusammenfassung der an fünf Mäusen vor der Infektion vorgenommenen Untersuchungen:

Die blutmorphologischen und serologischen Untersuchungen haben Resultate, die sich nicht wesentlich von denen der vor der Hunger- und Kälteeinwirkung von Versuch II und der Kontrolle zu Versuch I und II unterscheiden. Sie brauchen daher nicht gesondert angegeben zu werden. Bei einer Maus befinden sich Coli-bakterien im Duodenum, die aber keine toxischen Eigenschaften aufweisen.

2. Versuchsergebnisse nach der Infektion:

Sektionszeitpunkt: 3/4 Std. p. i.

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 7400

Diff. -Blutbild: 20, 0; 9, 1; 13, 53; 1; 3;

0-Titer: 1 : 200

Blutplatten:

Es treten wieder die schon bekannten Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien auf, die sich morphologisch von den früher beschriebenen unterscheiden. Sie weisen nach 24 bis 48 stdiger Bebrütung einen Durchmesser von etwa 4 mm auf und sind erhabener als die coliformen Kolonien, mehr konvex gewölbt. Ihr Rand ist in vielen Fällen nicht ganz glatt; ihre Farbe grau-weißlich, manchmal

mit einem Stich ins Gelbliche, die Oberfläche glänzt. Knopf- und Ringbildung kann nicht beobachtet werden.

Die mikroskopische Untersuchung und weitere Differenzierung ergibt, daß sie annähernd zu gleichen Teilen von Listerien und Colibakterien gebildet werden.

Neben diesen Kolonien treten noch Glattformen der Listerienkolonien mit beta-hämolytischem Hof auf, der, um dieses Ergebnis vorwegzunehmen, bei allen Listerienkolonien dieser Versuchsreihe nach zweitägigem Stehenlassen der Platten bei Zimmertemperatur sehr deutlich sichtbar war. Mikroskopisch lagen stets grampositive, kokkoide Kurzstäbchen, vereinzelt zusammen mit Stäbchenformen vor.

Das Bakterien-Wachstum auf den Blutplatten wird nachstehend jeweils zusammengefaßt dargestellt. Hierbei bedeuten:

- +++ = sehr zahlreiche Kolonien
- ++ = zahlreiche Kolonien
- +
- L = Listerienkolonien
- C = coliforme Kolonien
- G = Gemeinschaftskolonien

Die Ausstrichfelder sind mit:

Lu = Lunge, Hb = Herzblut, Ga = Galle, Le = Leber, Mi = Milz, Ni = Niere, Mes = Mesenteriallymphknoten, Du = Duodenum, Mit = Mitteldarm, Re = Rectum, Hi = Hirn, bezeichnet. Ein "-" bei Ga bedeutet, daß Galle aus der Gallenblase nicht gewonnen werden konnte. Fehlen bei den einzelnen Organen Angaben über ein Bakterien-Wachstum, so ist keines eingetreten.

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
++	++	-	++	++	++	+++	++	++	+++	
L+G	L		G+L	G+L	G+L	G+L	L	L	C	

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten. Ihre weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Gramnegative, plumpe Stäbchen mit aufgeblähten Enden,
Hämolyse: +¹⁾
Saccharose-Spaltung: -
Sperma-Agglutination: +++

1) + = positiv
- = negativ

Sektionszeitpunkt: 1 Std. p.i.

Einige Mäuse zeigen Symptome: depressives Verhalten, beschleunigte Atmung.
Eine dieser Mäuse kommt zur Sektion.

Maus 7:

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 5600

Diff.-Blutbild 26, 0; 9, 0; 6, 49; 2; 8;

0-Titer: 1 : 50

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	
L	L	L+G	L+G	L+G	L+G	L+G	L	L	C+L	
++										
G										

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten. Die weitere Differenzierung sichert die Diagnose *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Hämolysen:

Saccharose-Spaltung -

Sperma-Agglutination: -

Sektionszeitpunkt: 1 1/2 Std. p.i.

Maus 8:

Klin. Bild: wie Maus 7

Path. anat. Veränderungen keine

Leukozytenzahl: 3200

Diff.-Blutbild: 27, 0; 8, 0; 8, 50; 0; 7;

0-Titer: zu wenig Serum

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	
L	L	L	L	L	L	L+G	L	L	C	
++	++	++	++	++	++					
G	G	G	G	G	G					

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten. Die weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli*

mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden.

Hämolysse: -
 Saccharose-Spaltung: -
 Sperma-Agglutination: -

Sektionszeitpunkt: 3 Std. p.i.

Maus 9:

Klin. Bild: wie bei Maus 2

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 3600

Diff.-Blutbild: 43, 0; 7, 1; 5, 41; 0; 3;

O-Titer: 1 : 100

Blutplatten:

Lu	Hb	G ₁	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
++	++	++	+++	+++	++	++	++	++	+++	
L+G	L+G	L+G	L+G	L+G	L+G	L+G	L+G	L	C	

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus dem Duodenum. Die weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften:

Hämolysse: -
 Saccharose-Spaltung: -
 Sperma-Agglutination: -

Sektionszeitpunkt: 4 Std. p.i.

Acht Mäuse zeigen stärker gerötete Augenlider, die Haare in deren unmittelbarer Nähe sind feucht. Der größte Teil der übrigen Mäuse weist Symptome auf, wie sie bei Sektionszeitpunkt 1 Std. p.i. angegeben wurden.

Maus 10:

Klin. Bild: wie oben angegeben

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 1800

Diff.-Blutbild: 32, 1; 4, 0; 30, 29; 1; 3;

O-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	
L	L	L+G	L	L	L	L	L	L	L	
			++	++	++	++			++	
			G	G	G	G			G	

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten. Die weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden:

Hämolysen: -
 Saccharose-Spaltung: -
 Sperma-Agglutination: -

Sektionszeitpunkt: 5 Std. p. i.

Maus 11:

Klin. Bild: wie bei Maus 10 angegeben.

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 3400

Diff. -Blutbild: 15, 0; 9, 1; 15, 55; 2; 3;

0-Titer: 1 : 50

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
			+++	+++	+++	+++	++	++	+++	
			L	L	L	L	L	L	C	
			++	++	++	++				
			G	G	G	G				

In den Feldern Lu, Hb, Ga zahlreiche Staphylococcen-Kolonien mit schmutzig-weißlicher Pigmentbildung.

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus dem Mesenteriallymphknoten. Die weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden:

Hämolysen: -
 Saccharose-Spaltung: -
 Sperma-Agglutination: -

Sektionszeitpunkt: 6 Std. p.i.

Maus 12:

Klin. Bild: Wie bei Maus 10 angegeben

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 3800

Diff.-Blutbild: 17, 0; 12, 0; 3, 53; 0; 15;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	
		++	++	++	++	++				
		G	G	G	G	G				

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten. Die weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden:

Hämolyse: -
 Saccharose-Spaltung: -
 Sperma-Agglutination: ++

Sektionszeitpunkt: 7 Std. p.i.

Maus 13:

Klin. Bild: Wie bei Maus 10 angegeben

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 4000

Diff.-Blutbild: 10, 0; 23, 2; 5, 48; 3; 9;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
++	++	+++	+++	+++	++	+++	++		+++	
L	L	L	L	L	L	L	L		C	
			++	++	++	++	++			
			G	G	G	G	G			

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus dem Duodenum. Die weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden:

Hämolyse: -
 Saccharose-Spaltung: -
 Sperma-Agglutination: +

Sektionszeitpunkt: 24 Std. p.i.

Die Mäuse zeigen keine Symptome mehr.

Maus 14:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 3800

Diff. -Blutbild: 7, 0; 12, 1; 23, 55; 2; 0;

0-Titer: 1 : 200

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
+		+	+++	++	+	++	++	++	+++	
L		L	L	L	L	L	L	L	C	
			++			+				
			G			G				

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten. Ihre weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden:

Hämolyse: -
 Saccharose-Spaltung: -
 Sperma-Agglutination: -

Maus 15:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 4800

Diff. -Blutbild: 40, 0; 2, 1; 31, 25; 0; 1;

0-Titer: 1 : 200

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
		+	+	+	+	++	+	+	+++	
		L	L	L+G	L	L+G			C	

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten. Die weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden:

Hämolysse: -
 Saccharose-Spaltung: -
 Sperma-Agglutination: -

Maus 16:

Path. -anat. Veränderungen: keine
 Leukozytenzahl: 4200
 Diff. -Blutbild: 31, 1; 5, 0; 22, 36; 1; 4;
 O-Titer: 1 : 50

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
		++	++		+++	+++	++		+++	
		L	L		L	L	L		C	
					+	+				
					G	G				

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten. Ihre weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden:

Hämolysse: -
 Saccharose-Spaltung: -
 Sperma-Agglutination: -

Sektionszeitpunkt: 2 Tage p. i.

Die Mäuse zeigen keine Symptome.

Maus 17:

Path. -anat. Veränderungen: keine
 Leukozytenzahl: 11400
 Diff. -Blutbild: 44, 1; 10, 1; 30, 11; 0; 3;
 O-Titer: zu wenig Serum

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
		-	++	++	++	++	++	++	+++	
			L	L	L	L	L	L	C	
				+		+				
				G		G				

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten. Ihre weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abge-

rundeten Enden:

Hämolyse: -
 Saccharose-Spaltung: -
 Sperma-Agglutination: ++

Maus 18:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 10800

Diff. -Blutbild: 31, 0; 8, 0; 22, 33; 2; 4;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
		+	+++	++	++	+++	++	++	+++	
		L	L	L	L	L	L	L	C	
			+	+	+	++				
			G	G	G	G				

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten. Ihre weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden:

Hämolyse: -
 Saccharose-Spaltung: -
 Sperma-Agglutination: +

Maus 19:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 9200

Diff. -Blutbild: 36, 1; 11, 0; 15, 32; 0; 5;

0-Titer: 1 : 100

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
++		+	+	++	++	+++	+	+	++	
L		L+G	L+G	L	L	L+G	L	L	C	

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten. Ihre weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden:

Hämolyse: -
 Saccharose-Spaltung: -
 Sperma-Agglutination: -

Sektionszeitpunkt: 3 Tage p. i.

Die Mäuse zeigen keine Symptome.

Maus 20:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 17200

Diff. -Blutbild: 17, 0; 8, 0; 24, 42; 3; 6;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
			+	+	+	+	+		+++	
			L	L	L+G	L+G	L		C	

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten. Die weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden:

Hämolyse: -

Saccharose-Spaltung: -

Sperma-Agglutination: +

Maus 21:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 5600

Diff. -Blutbild: 20, 0; 5, 1; 18, 49; 4; 3;

Blutplatten:

Kein Wachstum von *Listeria monocytogenes*.

Maus 22:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 10800

Diff. -Blutbild: 22, 0; 7, 2; 18, 44; 4; 3;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
			++	++	++	+	+++	++	+++	
			L	L	L	L	L	L	C	
			+				+			
			G				G			

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus dem Duodenum. Ihre weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit fol-

genden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden:

Hämolyse: -

Saccharose-Spaltung: -

Sperma-Agglutination: -

Sektionszeitpunkt: 4 Tage p.i.

Maus 23:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 11800

Diff. -Blutbild: 17, 1; 5, 0; 35, 37; 2; 2;

0-Titer: negativ

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
			+	+	+	+++	+		+++	
			L	L	L	L	L		C	

Maus 24:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 12200

Diff. -Blutbild: 12, 0; 7, 0; 24, 46; 8; 3;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
			++	++	++	+++	++	+++	+++	
			L	L	L	L	L	L	C	
						+				
						G				

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus den Mesenteriallymphknoten. Ihre weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden:

Hämolyse: -

Saccharose-Spaltung: -

Sperma-Agglutination: +

Maus 25:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 12400

Diff.-Blutbild: 18, 0; 4, 0; 24, 38; 10; 6;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Glatte Listerienkolonien im Duodenum und Mitteldarm.

Maus 26:

Diese Maus verendet unter den Erscheinungen von Atemnot. Vorher wurden keine Krankheitssymptome beobachtet.

Path.-anat. Veränderungen: Mäßige Milz- und Leberschwellung. In beiden Organen submiliare, grau-weißliche Herdchen.

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
++	++	-	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	
L	L		L	L	L	L	L	L	C	
							++	++		
							C	C		

Die weitere Untersuchung der Keime einer Listerien-Kolonie aus der Leber und einer coliformen Kolonie aus dem Duodenum sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden:

Hämolyse: -
 Saccharose-Spaltung: -
 Sperma-Agglutination: ++

Sektionszeitpunkt: 5 Tage p.i.

Eine Maus verendet in der Nacht (Maus 27). Am Tage vorher wurden ebenso wie bei den übrigen Mäusen keine Krankheitszeichen bemerkt.

Maus 27:

Path.-anat. Veränderungen: Mäßige Milz- und Leberschwellung. In beiden Organen submiliare, grau-weißliche Herdchen. Darm zerfließlich (postmortal?).

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
+++	++	-	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	
L	L		L	L	L	L	L	L	C	
							+++	+++		
							C	C		

Die weitere Untersuchung von Keimen einer hämolysierenden Kolonie aus der Leber und von coliformen Kolonien des Duodenums sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden, dazwischen Fadenformen:

Hämolyse: -
Saccharose-Spaltung: + (48 Std.)
Sperma-Agglutination: ++

Maus 28:

Path. -anat. Veränderungen: keine
Leukozytenzahl: 16800
Diff. -Blutbild: 14, 1; 8, 0; 26, 36; 10; 5;
0-Titer: 1 : 200

Blutplatten:

Kein Wachstum von *Listeria monocytogenes*.

Maus 29:

Path. -anat. Veränderungen: keine
Leukozytenzahl: 6400
Diff. -Blutbild: 14, 1; 10, 0; 15, 31; 15; 4;
0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Kein Wachstum von *Listeria monocytogenes*.

Maus 30:

Path. -anat. Veränderungen: keine
Leukozytenzahl: 17600
Diff. -Blutbild: 11, 0; 10, 1; 24, 36; 13; 5;
0-Titer: 1 : 50

Blutplatten:

Kein Wachstum von *Listeria monocytogenes*.

Sektionszeitpunkt: 6 Tage p.i.

Maus 31:

Klin. Bild: Gestäubte Haare, Augen verklebt, zitternder, tastender Gang, keine Atmungsstörungen.
Path. -anat. Veränderungen: Mäßige Milz- und Leberschwellung. Grauweiße, submilliare Herdchen in beiden Organen.
Leukozytenzahl: 1400

Diff. -Blutbild: 29, 0; 2, 0; 14, 31; 18; 6;

0-Titer: 1 : 200

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	
L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	
						++	+	++	+++	
						G	G	G	G	

Die Gewinnung von Reinkulturen erfolgt aus dem Duodenum. Ihre weitere Differenzierung sichert die Diagnose: *Listeria monocytogenes* und *E. coli* mit folgenden Eigenschaften: Gramnegative, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden, darunter auch vakuolisierte Stäbchen und Fadenformen:

Hämolysen: +

Saccharose-Spaltung: + (48 Std.)

Sperma-Agglutination: ++

Maus 32:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 10000

Diff. -Blutbild: 17, 0; 10, 1; 25, 23; 21; 3;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
+			+	++	++	+++				
L			L	L	L	L				

Maus 33:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 13600

Diff. -Blutbild: 19, 0; 18, 0; 20, 25; 19; 3;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Kein Wachstum von *Listeria monocytogenes*.

Sektionszeitpunkt: 7 Tage p. i.

In der Nacht zum 7. Tag p. i. sind zwei Mäuse gestorben (Maus 34, 35). Krankheitszeichen wurden am Tag vorher nicht beobachtet. Bei den übrigen Mäusen

keine Krankheitssymptome.

Maus 34:

Path. -anat. Veränderungen: Wie bei den zuvor verendeten Mäusen dieser Versuchsreihe.

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Mit	Re	Hi
++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++
L	L	L	L	L	L	L	L	L	G	L
							+	+		
							G	G		

Maus 35:

Die Untersuchungen entsprechen in ihren Resultaten den bei Maus 34 festgestellten Ergebnissen.

Sektionszeitpunkt: 8 Tage p.i.

Maus 36:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 12600

Diff. -Blutbild: 14, 0; 7, 1; 22, 39; 14, 3;

O-Titer: 1 : 800

Blutplatten:

Kein Wachstum von *Listeria monocytogenes*.

Maus 37:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 15400

O-Titer: 1 : 800

Diff. -Blutbild: 12, 0; 9, 1; 24, 41; 9, 4;

Blutplatten:

Glattformen der Listerienkolonien im Rectum neben coliformen Kolonien.

Sektionszeitpunkt: 14 Tage p.i.

Maus 38:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 11000

Diff. -Blutbild: 9, 1; 6, 0; 34, 45; 3; 2;

O-Titer: 1 : 800

Blutplatten:

Kein Wachstum von *Listeria monocytogenes*.

Maus 39 und 40:

Die Untersuchungsergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den bei Maus 38 festgestellten Resultaten.

c) Diskussion

1. Der Untersuchungsergebnisse vor der Infektion: Für sie gilt das an der betreffenden Stelle bei Versuch II und der Kontrolle zu Versuch I und II Gesagte.

2. Der Versuchsergebnisse nach der Infektion:

a) Zum klinischen Bild der infizierten Tiere:

Bei den peroral infizierten Mäusen der ersten und zweiten Versuchsreihe wurden bei einzelnen Tieren erst mehrere Tage p.i. Krankheitszeichen beobachtet. In Versuch I deuteten sie eine Affektion des Zentralnervensystems, in Versuch II eine Septikämie an. Bei den Mäusen der vorliegenden Versuchsreihe ließen sich schon eine Stunde p.i. Symptome beobachten, die sich in depressivem Verhalten und beschleunigter Atmung äußerten. Vier Stunden p.i. traten bei acht Mäusen Augenerscheinungen auf. Sie bestanden in stärker geröteten Lidrändern und Verklebung der unmittelbar benachbarten Haare infolge von seröser Sekretion. Diese anfänglichen Symptome waren nach 24 Std. nicht mehr zu beobachten. In dem genannten Zeitabschnitt ließen sich die Listerien aus dem Herzblut züchten. Somit können die Krankheitszeichen als Ausdruck einer primären Bakteriämie gelten.

Während der folgenden drei Tage zeigten die Mäuse kein verändertes Benehmen, sie verhielten sich so, als wenn nichts geschehen wäre.

Maus 26 lag am vierten Tage p.i. von den übrigen Mäusen abgesondert auf dem Rücken, rang nach Luft und starb binnen weniger Minuten, kurz zuvor waren keinerlei Krankheitsanzeichen bemerkbar. Eine Pneumonie lag nicht vor. Auffällige Zeichen einer schweren Erkrankung wurden auch nicht bei den übrigen verendeten Mäusen (Maus 27, 34, 35) festgestellt, dagegen waren die bei Maus 31 zu beobachtenden Symptome ähnlich denen von Maus 28 aus Versuch II. Sie deuteten eine letal endende Septikämie an.

b) Zu den pathologisch-anatomischen Veränderungen:

Solche traten nur auf bei Mäusen, die mehrere Tage p. i. Krankheitssymptome zeigten, bzw. verendet waren und entsprachen den in der Literatur angegebenen, für die Nagetier-Listeriose charakteristischen Veränderungen. Makroskopisch war zeitweilig eine mäßige Milz- und Leberschwellung zu erkennen. Bei den verendeten Tieren zeigte sich der Darm zerfließlich, eine Veränderung, die bei den schwerkrank bzw. gleich nach dem Verenden seziierten Tieren nicht zu erkennen war und infolgedessen durch postmortale Zersetzungsvorgänge verursacht wurde. In Milz und Leber waren submiliare, grauweißliche Herdchen zu sehen, die sich im histologischen Präparat als fokale Nekrosen erwiesen.

c) Zu den bakteriologischen Befunden:

Die bakteriologischen Befunde der vorausgegangenen Versuchsreihen und die Deutungen, die sie zuließen, sind als vorläufig zu bezeichnen in Anbetracht der reichhaltigen Ergebnisse des vorliegenden Versuches und der Rückschlüsse, die sie für die Pathogenese der Listeriose erlauben.

Bereits 3/4 Stunden p. i. waren die Listerien mit Ausnahme des Gehirns und der Galle, die bei der vorliegenden Maus (Maus 6) wegen ungefüllter Gallenblase nicht zur Aussaat kam, in allen inneren Organen, auch im Dünndarm, nachweisbar. Aber nicht nur Reinkulturen waren zu beobachten; in Lunge, Leber, Milz, Nieren, Mesenteriallymphknoten traten in neuer, morphologischer Abwandlung die schon in Versuch I und II beschriebenen Wachstumsgemeinschaften zwischen *Listeria monocytogenes* und *E. coli* in gleicher Anzahl wie die Listerienkolonien in Reinkultur auf. Dieser Befund stand nicht einzeln da. Bei 20 Mäusen, also etwa 60 % der infizierten Tiere ließen sich die Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien sechs Tage lang aus den inneren Organen isolieren. Auffallend war dabei, daß sie in großer Zahl, bei Maus 6, 7, 8 ebenso reichlich wie Listerienkolonien in Reinkultur vorhanden waren. Mit der Zunahme des Zeitabstandes zwischen Infektion und Sektion aber nahm auch ihre Zahl ab. Bei den während der ersten Stunden p. i. seziierten Mäusen waren sie aus allen inneren Organen, bei Maus 8 und 9 sogar aus dem Herzblut, bei Maus 6, 7, 8, 9 auch aus der Lunge zu isolieren. Bei den 24 Std. p. i. seziierten Mäusen hingegen war bereits ein zahlenmäßiger Rückgang deutlich zu erkennen. Die Isolation aus dem Herzblut und der Lunge gelang nicht mehr. Auch in den großen parenchymatösen Organen trat ihre Zahl zurück. Bei Maus 14 gelang die Isolation nur noch aus der Leber und den Mesenteriallymphknoten, bei Maus 15 aus Milz und Mesenteriallymphknoten, bei Maus 16 wuchsen sie vereinzelt aus Niere und Mesenteriallymphknoten. Dieser Zustand blieb einige Zeit bestehen; auffallend war dabei, daß die Gemeinschaftskolonien mit großer Regelmäßigkeit in den Mesenteriallymphknoten

anzutreffen waren. Vier Tage p. i. war ein weiteres zahlenmäßiges Absinken zu beobachten; bei Maus 23 und 25 waren sie nicht mehr nachweisbar, bei Maus 24 wuchsen sie nur aus den Mesenteriallymphknoten. Es gab nur wenige Mäuse, bei denen sie im Darm anzutreffen waren: Bei Maus 9 gelang ihre Isolation aus dem Duodenum, bei Maus 31, 34 aus Duodenum, Mitteldarm und Rectum.

Die eben geschilderten Befunde fordern ihre Deutung. Daß die zur Wachstumsgemeinschaft mit *Listeria monocytogenes* vereinigten Coli-Keime aus dem Darm stammten, ist offensichtlich. Bei keiner ungeschädigten Maus der vorhergehenden Versuchsreihen konnte *E. coli* aus den inneren Organen isoliert werden. Entscheidend war vielmehr die Beantwortung der Frage: Welche Einwirkung veranlaßte *E. coli*, sich mit *Listeria monocytogenes* zu verbinden und in die Organe einzuwandern? Es war naheliegend, daß die subcutan verimpften Listerien selbst die Ursache waren, doch bedurfte diese Hypothese eines Beweises, der durch Prüfung der in Reinkultur gewonnenen Coli-Bakterien auf toxische Eigenschaften erbracht wurde. Da bei einem überwiegenden Prozentsatz der betreffenden Mäuse im Dünndarm keine Coli-Keime anzutreffen waren, wurden zur Prüfung Bakterien aus den dem Darm nächstliegenden Mesenteriallymphknoten gewählt. Für entscheidend wurden dabei die Eigenschaften der Coli-Keime aus den wenigen Stunden p. i. sezierten Mäuse angesehen. Anzeichen, die für eine Toxizität sprachen, wiesen dabei die Coli-Bakterien von Maus 6 (Isolation aus den Mesenteriallymphknoten: Stäbchen mit aufgeblähten Enden, hämolysierend, stark Spermien agglutinierend), Maus 12 (aus den Mesenteriallymphknoten: Spermien gut agglutinierend) und von Maus 13 (aus dem Duodenum: Spermien schwach agglutinierend) auf. Bei der überwiegenden Zahl der Fälle ließ sich eine Toxizität der betr. Bakterien nicht nachweisen.

Aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen wird geschlossen, daß die subcutan verimpften Listerien selbst *E. coli* veranlaßten, in den Organismus einzuwandern. Hierfür ist auch die Tatsache kennzeichnend, daß nicht eine einzige coliforme Kolonie aus den inneren Organen zu isolieren war.

Die Verfolgung des Weges der in Reinkultur aus den Mäusen isolierten Listerien erbrachte weitere Aufschlüsse über den Infektionsverlauf. Die bereits erwähnte außerordentlich rasche Ausbreitung der Keime im Mäuseorganismus konnte nur lympho-hämatogen erfolgt sein. Die lymphogene Ausbreitung bewies dabei die Isolation aus den Mesenteriallymphknoten, die hämatogene ihre Isolation aus dem Herzblut, die jedoch 24 Std. p. i. nicht mehr gelang; ein Zeichen dafür, daß eine primäre Bakteriämie und keine Septikämie vorlag. Die Listerien hatten bereits 3/4 Stunden p. i. Blut- und

Lymphkapillaren zum Teil wieder verlassen und waren im Duodenum und Mitteldarm anzutreffen. Sie hatten also Blut und Lymphe nicht nur als Transportmittel benützt, sondern gleichzeitig wurde von ihnen selbst oder durch entstandene schädigende Stoffwechselprodukte (histaminartige Substanzen?) eine schädigende Wirkung auf die Kapillarwände ausgeübt. Eine andere Erklärung für das rasche Eindringen in den Darm ist schwer zu finden. Es ist anzunehmen, daß die bei Maus 11 in den Ausstrichfeldern für Lunge, Herzblut und Galle gewachsenen Staphylococcen durch die mehr oder weniger aufgehobene Darmschranke einwandern konnten.

Weiterhin war festzustellen: Bei Maus 26, die vier Tage p. i. starb, ließen sich keine Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien aus den inneren Organen isolieren, auch nicht aus Maus 27, die fünf Tage p. i. verendete. Bei Maus 31, die schwer krank zur Sektion kam, wuchsen sie, vom Darm abgesehen, nur aus den Mesenteriallymphknoten, bei Maus 34, 35 ($\frac{1}{2}$ 7 Tage p. i.) nur aus dem Darm. Listerien ließen sich bei allen diesen Mäusen aus dem Herzblut isolieren, es herrschte also auch in den letztgenannten Fällen eine Bakteriämie oder gar Septikämie. Dabei erhob sich die Frage, wieso *E. coli* jetzt nicht in den Organismus einwanderte, obschon sich im Duodenum von Maus 26, 27, 31 toxische Coli-Keime befanden. Hatten sich die Eigenschaften der Listerien, die sich längere Zeit im Mäuseorganismus befanden, geändert?

Listerienkolonien in Reinkultur ließen sich längere Zeit aus den inneren Organen herauszüchten als Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien. Den Abwehrkräften der Mäuse gelang es offenbar nicht, sich so rasch mit Listerien auseinander zu setzen wie mit Coli-Bakterien, oder den Wachstumsgemeinschaften zwischen beiden Keimarten. Nach 24 Std. waren die Listerien aus dem Herzblut verschwunden. Nur bei Maus 14 wuchsen noch vereinzelt Kolonien aus der Lunge. Aus allen übrigen Organen aber mit Ausnahme des Gehirns ließen sie sich noch mehr oder minder zahlreich isolieren.

Im nun folgenden Zeitabschnitt ließen sich zwei verschiedene Mäusegruppen voneinander unterscheiden: Die eine überwand die Infektion; sie gab sich bakteriologisch zu erkennen durch Abnahme der aus ihren Organen wachsenden Listerien-Kolonienzahl. (Dieser Vorgang kam wegen der rasch aufeinander vorgenommenen Sektionen nicht so gut zum Ausdruck, wie die Abnahme der Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien). - Die andere Gruppe unterlag der Infektion; in ihren Organen vermehrten sich die Listerien und drangen schließlich wieder in den Blutkreislauf ein. Bei Maus 34 und 35 ließen sie sich aus dem Gehirn isolieren. Bemerkenswert war das häufige Vorkommen von Listerien - nach subcutaner Infektion - in der Lunge. Damit erscheint der aerogene Infektionsweg bei durch Listerien bedingten Pneumonien als alleiniger Infektionsweg durchaus zweifelhaft.

Auch in dieser Versuchsreihe ließ sich die enterotrope Tendenz der Listerien verfolgen: Bei 23 Mäusen wurden sie aus dem Darm, vornehmlich dem Dünndarm isoliert.

Die Listerien wurden in diesem Versuch rasch aus dem Organismus ausgeschieden; bei der 14 Tage p.i. sezierten Mäusegruppe (Maus 38, 39, 40) wuchsen sie in keinem Ausstrichfeld.

d) Zu den hämatologischen Befunden:

1. Blutmorphologische Untersuchungen:

Bei allen kurzfristig p.i. sezierten Mäusen wurde eine rasch fortschreitende Leukopenie festgestellt:

Sekt. zp.: 3/4 Std. p.i. Maus 6: Leukz.: 7400

Sekt. zp. 1 Std. p.i. Maus 7: Leukz.: 5600

Sekt. zp.: 1 1/2 " p.i. Maus 8: Leukz.: 3200

Sekt. zp.: 3 Std. p.i. Maus 9: Leukz.: 3600

Sekt. zp. 4 Std. p.i. Maus 10: Leukz.: 1800

Sekt. zp.: 5 Std. p.i. Maus 11: Leukz.: 3800

Sekt. zp.: 6 Std. p.i. Maus 12: Leukz.: 3800

Sekt. zp.: 7 Std. p.i. Maus 13: Leukz.: 4000

Die Leukozytenzahlen blieben bei den 24 Std. p.i. sezierten Mäusen verhältnismäßig niedrig (zwischen 3800 und 4800). Zwei Tage p.i. war wieder ein deutlicher Anstieg festzustellen. Die um 10000 liegenden Werte entsprachen den normalen Leukozytenzahlen der Mäuse.

Wie bei der bakteriologischen Untersuchung ließen sich hämatologisch hinsichtlich des absoluten Blutbildes zwei Mäusegruppen unterscheiden. Bei der einen stiegen die Leukozytenzahlen an zu normalen Ausgangswerten und überschritten diese sogar in Einzelfällen (Maus 20; Sektionszeitpunkt: 3 Tage p.i.; Leukozytenzahl: 17200, ähnlich bei Maus 28, 30, 37). Es waren durchwegs Tiere, bei denen auch der bakteriologische Befund darauf hinwies, daß sie die Infektion überwunden hatten.

Bei den der Infektion unterliegenden Mäusen konnte nur von Maus 31 die Leukozytenzahl erfaßt werden. Sie betrug 1400. Es ist anzunehmen, daß auch bei den übrigen vor der Sektion verendeten Tieren prä mortal eine erhebliche Leukopenie vorlag.

Für die Differentialblutbilder gilt das bei Versuch I Gesagte.

2. Serologische Untersuchungen:

Bei den Mäusen 36, 37 (Sektionszeitpunkt: 8 Tage p.i.) und 38 bis 40 ließen

sich geringe Titeranstiege auf 1 : 800 feststellen. Bei Maus 37 konnten Listerien im Rectum gefunden werden. Aus Maus 38, 39, 40 ließen sich keine Listerien isolieren. Dabei sei betont, daß die Aussaat ohne vorherige Anreicherung nach Gray vorgenommen wurde.

5. Versuch V:

a) Versuchsanordnung:

Listerien haben die Fähigkeit, sich bei Temperaturen um $+4^{\circ}\text{C}$ anzureichern. Mit einer 14 Tage im Kühlschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$ angereicherten 1 %igen Traubenzuckerbouillon-Kultur wurden Mäuse ähnlich wie im Versuch I infiziert.

In diesem Versuch V blieb *E. coli* unberücksichtigt, da sie in den inneren Organen nie und im Dünndarm nur vereinzelt vorkam. Es standen 25 Mäuse im Versuch.

Im einzelnen wurde wie bei der ersten Versuchsreihe verfahren, aber *E. coli* nicht näher berücksichtigt.

b) Zusammenfassung der Versuchsergebnisse:

1. Der an fünf Mäusen vor der Infektion vorgenommenen Untersuchungen:

Sie unterscheiden sich nicht wesentlich von den vor der Hunger- und Kälteeinwirkung von Versuch II und der Kontrolle zu Versuch I und II festgestellten Resultaten und werden daher nicht gesondert angegeben.

2. Der nach der Infektion vorgenommenen Untersuchungen:

a) Klinisches Bild der infizierten Mäuse:

Bei Maus 9 und 10 sind vier Tage p. i. Krankheitssymptome zu erkennen. Sie machen einen trauernden Eindruck, doch sind sie nicht auffallend krank.

b) Pathologisch-anatomische Veränderungen:

Maus 14, 15, 16, 17 haben makroskopisch eine auffallend hell gefärbte Leber, die sich im histologischen Präparat als verfettet erweist.

c) Bakteriologische Befunde:

Sie werden mit dem in Versuch IV näher erläuterten Schema wiedergegeben.

Sektionszeitpunkt: 6 Std. p. i.

Maus 6 und 7:

Zahlreiche glatte Listerienkolonien im Duodenum.

Sektionszeitpunkt: 24 Std. p.i.

Maus 8:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
			++			+++	+++	+++	

Maus 9:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
			++			++	++	+++	

Sektionszeitpunkt: 2 Tage p. i.

Maus 10:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
		-	++			+++	++	+++	

Maus 11:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
			+	++		++		++	

Sektionszeitpunkt: 3 Tage p. i.

Maus 12:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
				++		++	+++	+++	

Maus 13:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
			+	+++			++	++	

Sektionszeitpunkt: 4 Tage p. i.

Maus 14:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
+		+++	+++	+++	++	+++	++		

Maus 15:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
+	+	++	+++	+++	++	+++	++	++	

Sektionszeitpunkt: 5 Tage p. i.

Maus 16:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
		++	+++			+++	+++	++	

Maus 17:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
+		-	+++	+++	++	+++	+++		

Sektionszeitpunkt: 6 Tage p.i.

Maus 18:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
+			++			++	++	++	

Maus 19:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
			++	+	+	++	++	+	

Sektionszeitpunkt: 7 Tage p.i.

Maus 20:

Kein Listerienwachstum.

Maus 21:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
			+	+	+	++	+	++	

Sektionszeitpunkt: 8 Tage p.i.

Maus 22:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
						+	+	++	

Maus 23:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
				+		+	+	++	

Sektionszeitpunkt: 4 Wochen p.i.

Maus 24 und 25:

Kein Listerienwachstum.

Die Listerien befinden sich in den inneren Organen der Mäuse stets in Reinkultur. Sie bilden glatte Kolonien mit gut ausgebildetem beta-hämolytischem Hof. Im Darm sind sie teils in Reinkultur, teils in Wachstumsgemeinschaft mit *E. coli* anzutreffen. Im nach Gram gefärbten Ausstrichpräparat liegen grampositive, kokkoide Kurzstäbchen vor.

d) Hämatologische Befunde:

1. Blutmorphologische Untersuchungen:

Die Leukozytenzahl von Maus 6 und 7 liegt um 8000. Mit zunehmendem Abstand vom Infektionszeitpunkt ist eine fortschreitende Leukopenie zu beobachten, die bei Maus 14 und 15 (4 Tage p.i.) mit Werten zwischen 2800

und 3800 ihren Höhepunkt erreicht. Später normalisieren sich die Leukozytenzahlen wieder und steigen über die Normalwerte an. Der Höchstwert von 18000 bei Maus 19 (6 Tage p. i.) wird auch von Maus 20 und 21 annähernd erreicht.

Die Differentialblutbilder weisen ähnliche Leukozytenverhältnisse auf wie die des I. und IV. Versuches und werden daher nicht einzeln aufgeführt.

2. Serologische Untersuchungen:

Die festgestellten 0-Titer unterscheiden sich nicht wesentlich von denen des I. Versuches, so daß sie nicht gesondert angegeben werden. 8 Tage p. i. kann bei Maus 22 ein leichter Titeranstieg auf 1 : 800 beobachtet werden. Die vier Wochen p. i. sezierten Mäuse weisen Titer von 1 : 400 auf.

c) Diskussion:

1. Zum klinischen Bild der infizierten Mäuse:

Symptome, die mit den bei Mäusen der IV. Versuchsreihe während der ersten Stunden p. i. beobachteten entfernte Ähnlichkeit hatten, konnten nur bei Maus 14 und 15 (4 Tage p. i.) beobachtet werden. Aus dem Herzblut von Maus 15 ließ sich *Listeria monocytogenes* züchten, sie dürften also eine Bakteriämie angedeutet haben.

2. Zu den pathologisch-anatomischen Veränderungen:

Eine auffallend hell gefärbte Leber, wie sie bei Maus 14, 15, 16, 17 beobachtet werden konnte, die sich im histologischen Präparat als verfettet erwies, war bei den Tieren der früheren Versuchsreihen nicht gesehen worden, obwohl auch diese Mäuse zur Füllung der Gallenblase Speck erhielten. Somit ist zu vermuten, daß die Leberveränderungen durch Einwirkung von Listerien hervorgerufen wurden, eine Annahme, die auch durch den bakteriologischen Befund nahegelegt wird.

3. Zu den bakteriologischen Befunden:

Die Befunde dieses Versuches seien kurz in Prozenten denen von Versuch I gegenübergestellt. Dort ging die Infektion an bei 48 % der infizierten Tiere. Bei 24 % ließ sich der Weg der Listerien aber nur bis zu den Mesenteriallymphknoten verfolgen. - In vorliegender Versuchsreihe ging die Infektion bei 75 % der Tiere an, bei 70 % ließen sich die Listerien, teilweise sehr zahlreich aus zentraler gelegenen Organen als den Mesenteriallymphknoten wie Leber, Milz, Niere isolieren.

4. Zu den hämatologischen Befunden:

Die Leukozytenzahlen entsprachen wie in den früheren Versuchsreihen dem

bakteriologischen Befund. Auch hier lohnt sich ein Vergleich mit Versuch I, wo Leukopenien mit Werten zwischen 2800 und 3800 nicht beobachtet werden konnten.

Die übrigen blutmorphologischen und serologischen Befunde erlauben keine weiteren Aussagen!

6. Versuche VI und VII

a) Versuchsanordnung:

Auf Grund der großen Unterschiede zwischen den Befunden der I. und V. Versuchsreihe war zu vermuten, daß Listerien, die über einen Zeitraum von 14 Tagen bei Temperaturen um $+4^{\circ}\text{C}$ angereichert wurden, virulenter sind als bei $+37^{\circ}\text{C}$ bebrütete. Es war bekannt, daß Listerien nach Anreicherung bei Temperaturen um $+4^{\circ}\text{C}$ auf künstlichen Nährmedien besser wuchsen als nach Bebrütung bei $+37^{\circ}\text{C}$. Ferner wiesen Untersuchungen darauf hin, daß die Anzüchtung von Listerien aus path. Material auf künstlichen Nährmedien 48 Std. p.i., obwohl die Anwesenheit lebender Keime mikroskopisch nachgewiesen werden konnte, erst nach mehrtägigem Kühllagern gelang. Gray (33) vermutete für diese Eigentümlichkeit bedeutsamere Ursachen als ein bloßes Wachstum bei $+4^{\circ}\text{C}$. Es schien durchaus wahrscheinlich, daß sich durch Anreicherung auch die Virulenz der Listerien erhöhen würde.

Diese Frage sollte an zwei Gruppen von je 20 Mäusen, von denen die eine mit 14 Tagen bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Kühlschrank angereicherten Listerienbouillon-Kultur, die andere mit 48 Std. bei $+37^{\circ}\text{C}$ bebrüteten infiziert wurde, geprüft werden.

Als Infektionsmodus wurde der perorale gewählt; zwecks genauerer Dosierung wurde nicht die Verfütterung von Keimen, sondern die Verabreichung von je 1 cm^3 einer auf die Standardvergleichsdichte eingestellten Listeriensuspension per Schlundsonde gewählt.

Diese extrem hohen Dosen schienen angebracht, weil in den Versuchsreihen die Morbidität in beiden Mäusegruppen festgestellt werden sollte und eine letal endende Listeriose bei ungeschädigten, peroral infizierten Mäusen von anderen Untersuchern sehr unregelmäßig (15, 26, 86), oder unabhängig von der applizierten Keimmenge (74) überhaupt nicht erzielt werden konnte.

b) Versuchsergebnisse von Versuch VI.

Zur Infektion werden angereicherte Listerien verwandt.

a) Klinisches Bild:

1. Tag p.i.

Schon nach zwei Stunden zeigen einzelne Mäuse Krankheitssymptome. Sie verhalten sich depressiv, atmen beschleunigt, teilweise pumpend. Nach 4 Std. sind bei 9 Tieren die schon in Versuch IV gesehenen Augenerscheinungen zu beobachten: Stärker gerötete Lidränder, Verklebung der unmittelbar benachbarten Haare infolge von seröser Sekretion. - Die erste Maus stirbt nach etwa 8 Std., eine weitere nach 10 Std.

2. Tag p.i.

Nur vier Mäuse zeigen sich nicht krank; die übrigen hocken zusammengedrängt mit gestäubtem Haarkleid und teilweise pumpender Atmung im Käfig. Acht Tiere zeigen Augenerscheinungen. Von diesen sterben sechs im Laufe des Tages.

3. Tag p.i.

Die meisten Mäuse zeigen die gleichen Symptome wie am Vortage. Im Laufe des Tages sterben zwei Tiere.

4. Tag p.i.

Die hochakuten Krankheitszeichen sind nicht mehr zu beobachten, doch macht ein großer Teil der Tiere immer noch einen niedergedrückten Eindruck. Im Laufe des Tages stirbt eine Maus.

5. Tag p.i.

Nur zwei Mäuse zeigen Krankheitszeichen: Gestäubtes Haarkleid, zitternder, tastender Gang, verklebte Augen. Keine beschleunigte Atmung. Sie sterben im Laufe des Tages.

6. Tag p.i.

Eine Maus zeigt nervöse Symptome: Schiefgehaltener Kopf, Drehbewegungen, Zittern, Aufregungserscheinungen bei Geräuschen und bei Berührung. Sie stirbt im Laufe des Tages. Bei den übrigen Mäusen sind keine Anzeichen einer Krankheit zu beobachten.

7. Tag p.i.

Eine weitere Maus zeigt nervöse Symptome, die den am Vortage beobachteten gleichen. Sie stirbt am folgenden Tage.

Die überlebenden Mäuse werden drei weitere Wochen beobachtet. Sie zeigen keine Krankheitszeichen. Anschließend werden sie seziiert und mit ihren

Organen Blutplatten beimpft. Es erfolgt kein Wachstum von *Listeria monocytogenes*. Die Blutbilder und 0-Titer unterscheiden sich nicht von denen nicht infizierter Mäuse.

b) Pathologisch-anatomische Veränderungen:

Die im Laufe der ersten drei Tage p.i. verendeten Mäuse zeigen ein stark versulztes Unterhautbindegewebe und eine mäßige Leber- und Milzschwellung. Vom dritten Tage p.i. an sind in den letztgenannten Organen submiliare grauweißliche Herdchen zu erkennen, die sich im histologischen Präparat als fokale Nekrosen erweisen.

Eine histologische Untersuchung der makroskopisch unveränderten Gehirne der mit nervösen Symptomen verendeten Mäuse muß unterbleiben, da diese bei der Aussaat zerstört wurden.

c) Bakteriologische Befunde:

Es lassen sich *Listerien* aus allen Organen, bei zwei am zweiten Tag p.i. verendeten Mäusen auch aus dem Gehirn sehr zahlreich isolieren. Außerdem wachsen in allen Ausstrichfeldern mit Ausnahme des Gehirns *Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien*. Bei den Tieren, die nervöse Symptome zeigten, wachsen die *Listerien* besonders zahlreich aus dem Gehirn.

c) Versuchsergebnisse von Versuch VII

Zur Infektion werden bei $+ 37^{\circ}\text{C}$ 48 Std. lang bebrütete *Listerien* verwandt.

a) Klinisches Bild:

1. Tag p.i.

Wenige Stunden nach der Infektion zeigt sich ein Großteil der Mäuse deprimiert und atmet beschleunigt. Vier Std. p.i. sind bei 4 Mäusen, die schon in Versuch IV und VI beschriebenen Augenerscheinungen zu beobachten.

2. Tag p.i.

Alle Mäuse sind leicht benommen, doch zeigen sie keine Augenerscheinungen mehr. Nur bei einer Maus sind die bei Versuch VI geschilderten hochakuten Symptome zu beobachten: Stark beschleunigte Atmung, Augenerscheinungen. Sie stirbt im Laufe des Tages.

3. Tag p.i.

60 % der Tiere verhält sich niedergedrückt, die übrigen sind munter. Alle

Mäuse fressen und trinken.

4. Tag p. i.

Sechs Mäuse zeigen ein gesträubtes Haarkleid, verklebte Augen, drei haben sich von den übrigen Tieren abgesondert. Die übrigen, keine Symptome aufweisenden Mäuse zeigen guten Appetit.

5. Tag p. i.

In der Nacht sind vier Mäuse gestorben. Die übrigen zeigen keine Krankheitszeichen.

6. Tag p. i.

Eine Maus hält den Kopf schief, zittert, läuft im Kreis. Sie verendet im Laufe des Tages. Die übrigen Mäuse haben keine Symptome.

7. Tag p. i.

Eine Maus liegt auf dem Rücken und macht unkoordinierte Bewegungen. Sie stirbt in der kommenden Nacht.

8. Tag p. i.

Eine Maus dreht sich im Kreis und zeigt Aufregungserscheinungen bei Berührung. Sie verendet im Laufe des Tages.

Bei den übrigen Mäusen werden vom fünften Tag p. i. ab keine weiteren Krankheitszeichen beobachtet. Sie werden nach weiteren drei Wochen seziert und mit ihren Organen Blutplatten beimpft. Es erfolgt kein Wachstum von *Listeriamonocytogenes*. Die Blutbilder und O-Titer unterscheiden sich nicht von denen nicht infizierter Mäuse.

b) Pathologisch-anatomische Veränderungen:

Die im Laufe des zweiten Tages p. i. verendete Maus zeigt ein versulztes Unterhautbindegewebe und eine mäßige Leber- und Milzschwellung. - Bei den in der Nacht zum fünften Tage p. i. gestorbenen Mäusen sind in der mäßig geschwellenen Leber und Milz submiliare, grauweiße Herde zu erkennen, die sich im histologischen Präparat als fokale Nekrosen erweisen.

Eine histologische Untersuchung des Gehirns der an nervösen Symptomen verendeten Mäuse muß aus den gleichen Gründen wie bei Versuch VI unterbleiben.

c) Bakteriologische Befunde:

Bei allen verendeten Tieren lassen sich Listerien sehr zahlreich aus allen Organen mit Ausnahme des Gehirnes züchten; aus letzterem können sie nur in großer Zahl bei den an nervösen Symptomen verendeten Tieren isoliert werden. Außerdem wachsen in allen Ausstrichfeldern mit Ausnahme des Gehirns Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien, doch sind sie weniger zahlreich als im vorhergehenden Versuch.

d) Diskussion zu Versuch VI und VII

a) Zum klinischen Bild der infizierten Mäuse:

Die Krankheitssymptome der mit angereicherten Listerien infizierten Mäuse, die zwei Stunden p.i. bei einzelnen Mäusen auftraten, sich dann rasch auf einen Großteil der Tiere ausbreiteten, ließen einen perakuten Verlauf der Listeriose erkennen, der schon am zweiten Tag p.i., an dem 6 Mäuse unter septikämischen Erscheinungen starben, seinen Höhepunkt erreichte. -

Die hochakuten Krankheitszeichen klangen im Laufe des vierten Tages p.i. ab, doch starben bis zum fünften Tage p.i. immer noch vereinzelt Mäuse unter den Anzeichen von Sepsis. - Ab sechsten Tag p.i. traten nervöse Symptome in den Vordergrund, nach deren Sichtbarwerden die davon betroffenen Tiere regelmäßig innerhalb kurzer Zeit starben. Im Verlauf von 8 Tagen verendeten fünfzehn Mäuse (= 75 % der infizierten Tiere).

Die Symptome der mit bei + 37° C bebrüteten Listerien infizierten Mäuse waren ähnlich denen der eben geschilderten Mäusegruppe, doch mit Ausnahme von einer Maus, die im Laufe des zweiten Tages p.i. starb, nicht so hochgradig. Der Höhepunkt des Infektionsablaufes wurde erst zwischen dem vierten und fünften Tag erreicht, als vier Mäuse in einer Nacht verendeten. - Ab sechsten Tag p.i. wurden auch hier nervöse Symptome sichtbar. - Die davon betroffenen Mäuse verendeten regelmäßig kurze Zeit nach deren Auftreten.

In einem Zeitraum von 8 Tagen starben 8 Mäuse (= 40 %) der infizierten Tiere.

b) Zu den Pathologisch-anatomischen Veränderungen:

Bedeutsam waren die bei den im Laufe der ersten drei Tage p.i. verendeten Mäuse im Unterhautbindegewebe auftretenden Versulzungen. Sie bestätigten die schon bei Versuch IV angenommenen Kapillarschädigungen. Eventuell weisen darauf auch die im klinischen Bild beobachteten Augenerscheinungen hin.

Es ist anzunehmen, daß auch die Gehirnkapillaren geschädigt wurden, so daß die Keime von hier aus in das Zentralnervensystem eindringen können.

Derartige Kapillarschädigungen könnten auch die Ursache für das bei den Versuchen Potels (69) mit trächtigen Meerschweinchen und Mäusen beobachteten Verwerfen noch nicht infizierter Feten wenige Stunden p.i. sein ("Metrototoxin" Flamm (24)).

Die übrigen pathologisch-anatomischen Veränderungen entsprechen den in der Literatur angegebenen, für die Nagetierlisteriose charakteristischen Befunden.

c) Zu den bakteriologischen Befunden:

Diese bestätigen die bereits in den klinischen Symptomen sichtbar gewordene Sepsis. Auch bei den an nervösen Symptomen verendeten Mäusen konnten Listerien nicht nur aus dem Gehirn sondern auch aus den übrigen Organen isoliert werden. Das Vorkommen von Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien in den inneren Organen deutet darauf hin, daß ähnlich wie bei Versuch IV durch subcutan verimpfte Listerien, nun auf enteralem Wege die Darmschranke geöffnet und damit ein Einwandern der Coli-Bakterien zusammen mit Listerien ermöglicht wurde.

d) Zu den hämatologischen Befunden:

Die blutmorphologischen und serologischen Befunde weisen darauf hin, daß im Verlauf von drei bis vier Wochen nach Überwindung einer massiven peroralen Listerieninfektion sich die hämatologischen Verhältnisse bereits wieder normalisiert hatten. Die niedrigen 0-Titer bedeuten nicht unbedingt einen raschen Titerabfall, da die Antikörperbildung sehr unterschiedlich ist.

7. Versuche VIII und IX

a) Versuchsanordnung:

Versuch VI und VII hatten die bereits nach der V. Versuchsreihe aufgekommene Vermutung, daß bei + 4° C angereicherte Listerien virulenter seien als bei + 37° C bebrütete, weiter bestätigt. Es lag nun nahe, zwei Mäusegruppen in gleicher Weise wie bei Versuch VI und VII zu infizieren, dann aber durch möglichst rasch p.i. vorgenommene und aufeinanderfolgende Sektionen zu versuchen, einen genaueren Einblick in die sich entwickelnde Septikämie zu bekommen und mögliche Unterschiede zwischen den beiden mit bei verschiedenen Temperaturen bebrüteten Listerien infizierten Mäusegruppen zu erkennen.

b) Versuchsergebnisse von Versuch VIII

Infiziert mit bei + 4⁰ C angereicherten Listerien.

1. Ergebnisse der vor der Infektion vorgenommenen Untersuchungen:
Sie unterscheiden sich nicht von den vor der Hunger- und Kälteeinwirkung von Versuch II und der Kontrolle zu Versuch I und II an je fünf Mäusen festgestellten Untersuchungsergebnissen.
2. Ergebnisse der nach der Infektion vorgenommenen Untersuchungen:
Die Abkürzungen sind Seite 97 Versuch IV erklärt.

Sektionszeitpunkt: 1 Std. p.i.

Maus 6:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 8200

Diff.-Blutbild: 18, 0; 11, 1; 16, 50; 1; 3;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
++	+			+		++	+++	+++	
L	L			L		L	L	C	

Sektionszeitpunkt: 1 1/2 Std. p.i.

Maus 7:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 4400

Diff.-Blutbild: 24, 0; 10, 0; 7, 49; 3; 7;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	
L	L	L	L	L	L	L	L	C	

Sektionszeitpunkt: 2 Std. p.i.

Maus 8:

Klin. Bild: Beschleunigte Atmung, depressives Verhalten.

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 4600

Diff. -Blutbild: 27, 0; 7, 1; 10, 48; 0; 7;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
+++	+			++	+	+++	++	+++	
L	L			L	L	L	L	C	

Sektionszeitpunkt: 3 Std. p.i.

Maus 9:

Klin. Bild: ungestört

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 6000

Diff. -Blutbild: 40, 0; 10, 0; 6, 41; 0; 3;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
++	+			+		+++	++	+++	
L	L			L		L	L	C	

Sektionszeitpunkt: 4 Std. p.i.

Sechs Mäuse verhalten sich depressiv, atmen beschleunigt, zeigen Augenerscheinungen: Gerötete Lidränder, die Haare in nächster Umgebung der Lider sind feucht und verklebt. Eine dieser Mäuse kommt zur Sektion.

Maus 10:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 5600

Diff. -Blutbild: 28, 1; 6, 0; 32, 29; 1; 3;

0-Titer: 1 : 200

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
+	+		+			++	++	+++	
L	L		L			L	L	C	

Sektionszeitpunkt: 5 Std. p.i.

Maus 11:

Klin. Bild: Wie bei Maus 10

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 4000

Diff. -Blutbild: 19, 0; 5, 1; 15, 53; 3; 4;

0-Titer: 1 : 100

Blutplatten:

[illegible]

Sektionszeitpunkt: 5 1/2 Std. p.i.

Maus 12:

Klin. Bild: Wie bei Maus 10

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 4800

Diff. -Blutbild: 18, 0; 11, 0; 7, 49; 3; 12;

0-Titer: 1 : 100

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
++	+		+	+	+	++	++	+++	
L	L		L	L	L	L	L	C	

Sektionszeitpunkt: 6 Std. p.i.

Maus 13:

Klin. Bild: offensichtlich krank, gedrückt, pumpende Atmung.

Path. - anat. Veränderungen: Unterhaut versulzt; Leber auffallend blaß; erweist sich im histologischen Präparat als verfettet.

Leukozytenzahl: 4200

Diff. -Blutbild: 10, 0; 20, 1; 9, 50; 1; 9;

0-Titer: 1 : 100

Blutplatten:

[illegible]

[illegible]

Sektionszeitpunkt: 10 Std. p.i.

Maus 17:

Klin. Bild: Wie bei Maus 10

Path.-anat. Veränderungen: Unterhautbindegewebe stark versulzt. Leber verfettet.

Leukozytenzahl: 3800

Diff.-Blutbild: 4, 0; 17, 0; 49, 27; 0; 3;

0-Titer: 1 : 100

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
+++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++
L	L	L	L	L	L	L	L	C	L

Sektionszeitpunkt: 11 Std. p.i.

Maus 18:

Klin. Bild: Wie bei Maus 10

Path.-anat. Veränderungen: Unterhautbindegewebe versulzt, Leber verfettet.

Leukozytenzahl: 4200

Diff.-Blutbild: 3, 0; 15, 1; 6, 67; 2; 6;

0-Titer: 1 : 50

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+
L	L	L	L	L	L	L	L	C	L

Sektionszeitpunkt: 2. Tag p.i.

Auffallende Krankheitszeichen sind bei den Mäusen nicht mehr zu beobachten

Maus 19:

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 15400

Diff.-Blutbild: 20, 0; 5, 0; 5, 53; 3; 14;

0-Titer: 1 : 100

Blutplatten:

Eine glatte Listerienkolonie im Duodenum, sonst ohne Befund.

Maus 20:

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 13800

Diff.-Blutbild: 24, 0; 4, 2; 25, 44; 1; 0;

0-Titer: zu wenig Serum

Blutplatten:

Einige glatte Listerienkolonien im Duodenum.

Maus 21:

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 14000

Diff.-Blutbild: 16, 0; 12, 1; 32, 33; 1; 5;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Kein Wachstum von *Listeria monocytogenes*.

Maus 22:

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 6800

Diff.-Blutbild: 43, 0; 10, 1; 3, 38; 3; 2;

0-Titer: 1 : 100

Blutplatten:

Coli-Listerien in Gemeinschaftskolonien im Rectum.

Maus 23:

Klin. Bild: ungestört

Path.-anat. Veränderungen: Leber verfettet

Leukozytenzahl: 5200

Diff.-Blutbild: 31, 0; 6, 1; 28, 28; 1; 5;

0-Titer: 1 : 200

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
			++	++	++	+++	++	+++	
			L	L	L	L	L	G	

Sektionszeitpunkt: 3. Tag p.i.

Die Mäuse zeigen keine Symptome.

Maus 24:

Path.-anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 19600

Diff.-Blutbild: 24, 0; 4, 1; 28, 40; 1; 2;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Im Rectum zahlreiche coliforme und vereinzelte glatte Listerienkolonien.

Maus 25:

Klin. Bild: Beschleunigte Atmung, gesträubtes Haarkleid.

Path. -anat. Veränderungen: Mehrere weißliche Stippchen in der nicht auffallend vergrößerten Milz, die sich im histologischen Präparat als fokale Nekrosen erweisen.

Leukozytenzahl: 3000

0-Titer: negativ

Diff. -Blutbild: 8, 0; 44, 0; 2, 31; 11; 4;

Blutplatten:

In allen Ausstrichfeldern außer dem Feld für das Gehirn massenhaft glatte Listerienkolonien. Im Rectum Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien.

Sektionszeitpunkt: 4. Tag p.i.

Die Mäuse zeigen keine Symptome.

Maus 26:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 5000

Diff. -Blutbild: 6, 0; 1, 1; 57, 35; 0; 0;

0-Titer: 1 : 50

Blutplatten:

Kein Wachstum von *Listeria monocytogenes*.

Maus 27:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 6400

Diff. -Blutbild: 32, 0; 5, 0; 27, 36; 0; 0;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Zahlreiche glatte Listerienkolonien in den Mesenteriallymphknoten.

Maus 28:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 6000

Diff. -Blutbild: 27, 0; 1, 0; 54, 17; 0; 1;

0-Titer: 1 : 100

Blutplatten:

Einzelne glatte Listerienkolonien im Rectum neben coliformen Kolonien.

Sektionszeitpunkt: 5. Tag p.i.

Die Mäuse zeigen keine Symptome.

Maus 29:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 8600

Diff. -Blutbild: 19, 0; 1, 0; 60, 10; 0; 0;

0-Titer: 1 : 400

Blutplatten:

Lu	Hb	Ga	Le	Mi	Ni	Mes	Du	Re	Hi
+		+++	+++	++		+++	+++	+++	
L		L	L	L		L	L	G	

Maus 31:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 10200

Diff. -Blutbild: 18, 1; 3, 0; 2, 67; 3; 6;

0-Titer: 1 : 200

Blutplatten:

Nur im Duodenum vereinzelte glatte Listerienkolonien.

Sektionszeitpunkt: 6. Tag p.i.

Alle Mäuse machen einen gesunden Eindruck.

Maus 32:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 7800

Diff. -Blutbild: 30, 3; 1, 0; 8, 49; 5; 4;

0-Titer: 1 : 50

Blutplatten:

In den Mesenteriallymphknoten zahlreiche glatte Listerienkolonien.

Maus 33:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 17600

Diff. -Blutbild: 37, 0; 7, 2; 1, 40; 8; 5;

0-Titer: 1 : 1600

Blutplatten:

Zahlreiche glatte Listerienkolonien in den Mesenteriallymphknoten.

Maus 34:

Path. -anat. Veränderungen: keine

Leukozytenzahl: 11800

Diff. -Blutbild: 27, 2; 0, 0; 20, 43; 5; 3;

0-Titer: 1 : 1600

Blutplatten:

Zahlreiche glatte Listerienkolonien in den Mesenteriallymphknoten.

Sektionszeitpunkt: 14 Tage p.i.

Die restlichen fünf Mäuse werden zusammen sezziert. Sie zeigen keine Krankheitszeichen und pathologisch-anatomische Veränderungen. Die Leukozytenzahlen liegen zwischen 10000 und 15000. Die Differentialblutbilder weisen keine Unterschiede zu denen nicht infizierter Mäuse auf. Die 0-Titer liegen zwischen 1 : 400 (3 Mäuse) und 1 : 800 (2 Mäuse). Auf den Blutplatten erfolgt kein Wachstum von *Listeria monocytogenes*.

c) Versuchsergebnisse von Versuch IX

Infiziert mit bei + 37° C bebrüteten Listerien.

Die Untersuchungsergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den bei Versuch VIII festgestellten, so daß sie nicht gesondert angegeben werden.

d) Diskussion zu Versuch VIII und IX

Unterschiede im Infektionsablauf zwischen den beiden Versuchsgruppen waren nicht festzustellen. Damit erschien es zweifelhaft, ob im Kühlschrank angereicherte Listerien virulenter seien als bei + 37° C im Brutschrank bebrütete. Hinsichtlich anderer Beobachtungen, die bei den Mäusen gemacht wurden, sei auf die erneut aufgetretenen Kapillarschäden hingewiesen, die sich in rasch auftretenden subcutanen Ödemen manifestierten. Sie entstanden zweifellos durch Einwirkung von Listerien, da aus den inneren Organen der betreffenden Mäuse (Maus 14, 16, 17, 18) *Listeria monocytogenes* in Reinkultur isoliert werden konnte. Eine Beteiligung anderer Keimarten war also ausgeschlossen, ein Punkt, der in Versuch VI und VII nicht ganz eindeutig war, da in den Organen der Mäuse auch *E. coli* in Wachstumsgemeinschaft mit *Listeria monocytogenes* vorkam und nicht näher auf Toxizität geprüft wurde.

Es wurden wieder wie in Versuch V diffuse Leberverfettungen schon bei wenige Stunden p.i. zerlegten Mäusen beobachtet. Vielleicht deuten sie, ebenso wie die Kapillarschädigungen an, daß starke Bakterientoxine oder giftige Stoffwechselprodukte bei massiver Infektion bereits kurze Zeit p.i. frei werden.

Die drei Tage p. i. in Leber und Milz beobachteten fokalen Nekrosen entsprachen den in der Literatur angegebenen für die septische Nagetierlisteriose charakteristischen Veränderungen.

Bei den bakteriologischen Befunden ist besonders erwähnenswert, daß es bereits eine Stunde nach der peroralen Infektion zur Bakteriämie gekommen war, während deren Ablauf bei einzelnen Mäusen (Maus 14, 17, im Versuch VIII) Listerien sehr zahlreich aus Hirn und Meningen isoliert werden konnten. Sie gelangten also auf dem Blutweg ins Zentralnervensystem. Es ist anzunehmen, daß sie ähnlich wie es in Versuch IV bei den Darmkapillaren beobachtet wurde, sehr rasch die Kapillaren des Zentralnervensystems durchdringen und sich in der eigentlichen Nervensubstanz ansiedeln, die sie im Verlauf von fünf Tagen so schädigen können, daß Krankheitsanzeichen sichtbar werden (Versuch VI und VII); zu einer Zeit also, in der keine Bakteriämie mehr besteht und die Listerien in den Organen schon nicht mehr nachgewiesen werden können (Maus 22; Versuch I).

Auffallend war in den zur Diskussion stehenden Versuchen das nur in Einzelfällen zu beobachtende Einwandern von *E. coli* in Wachstumsgemeinschaften mit *Listeria monocytogenes*.

Blutmorphologisch war in beiden Versuchsreihen schon kurze Zeit p. i. ein Absinken der Leukozytenzahlen zu beobachten, doch wurden die hier festgestellten Tiefstwerte mit 3800 (Maus 17: 10 Std. p. i.) in vorausgegangenen Versuchsreihen bereits unterboten. Schon am 2. Tag p. i. wiesen einzelne Mäuse Leukozytenwerte über 14000 auf. Alle Tiere aber, die sich als krank erwiesen, zeigten niedere Leukozytenzahlen.

8. Versuche X, XI, XII

a) Versuchsanordnung

Versuch VII und VIII hatten die Frage, ob bei $+4^{\circ}\text{C}$ angereicherte Listerien virulenter seien als bei $+37^{\circ}\text{C}$ bebrütete, nicht weiter klären können.

Es bestand die Möglichkeit, daß die angenommene höhere Virulenz der angereicherten Listerien auf einem größeren Toxingehalt beruhte. Das bei Listerien nachgewiesenermaßen gebildete Endotoxin wurde daher als keimfreies Filtrat (Herstellung s. Seite 32) aus beiden Bouillonkulturen gewonnen und an Mäuse in zwei Gruppen verimpft.

Im einzelnen wurde wie folgt verfahren:

1. Feststellung der Leukozytenausgangswerte.
2. Subcutane Verimpfung von je 1 cm^3 Listerienextrakt an je fünf Mäuse und

Feststellung der Leukozytenwerte 5, 24, 48 Std. und 8 Tage p. i.

Bei Versuch X wurde der Bakterienextrakt bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Kühlschrank aus angereicherten Listerien hergestellt, bei Versuch XI aus 48 Std. bei $+37^{\circ}\text{C}$ bebrüteter Listerienbouillonkultur. - Versuch XII war als Kontrolle, insbesondere als Maßstab für die nach Blutungen auftretende posthämorrhagische Leukozytose notwendig.

b) Versuchsergebnisse von Versuch X

Infiziert mit 1 cm^3 Extrakt aus 14 Tage bei $+4^{\circ}\text{C}$ angereicherten Listerienkulturen.

Maus 1:

Ausgangswert:	5800
5 Std. p. i. :	4800
24 Std. p. i. :	6000
48 Std. p. i. :	8400
8 Tage p. i. :	7200

Maus 2:

Ausgangswert:	8200
5 Std. p. i. :	4400
24 Std. p. i. :	6200
48 Std. p. i. :	9200
8 Tage p. i. :	10400

Maus 3:

Ausgangswert:	5400
5 Std. p. i. :	3200
24 Std. p. i. :	5600
48 Std. p. i. :	6200
8 Tage p. i. :	7200

Maus 4:

Ausgangswert:	10400
5 Std. p. i. :	5400
24 Std. p. i. :	9200
48 Std. p. i. :	11000
8 Tage p. i. :	10800

Maus 5:

Ausgangswert:	8000
5 Std. p. i. :	4400
24 Std. p. i. :	6200
48 Std. p. i. :	11000
8 Tage p. i. :	8400

c) Versuchsergebnisse von Versuch XI

Infiziert mit 1 cm^3 Extrakt aus 48 Std. bei $+37^{\circ}\text{C}$ bebrüteten Listerienkulturen.

Maus 1:

Ausgangswert:	9800
5 Std. p. i. :	6200
24 Std. p. i. :	11000
48 Std. p. i. :	13000
8 Tage p. i. :	10200

Maus 2:

Ausgangswert:	7200
5 Std. p.i. :	4600
24 Std. p.i. :	9000
48 Std. p.i. :	9200
8 Tage p.i.:	9000

Maus 4:

Ausgangswert:	12400
5 Std. p.i. :	7800
24 Std. p.i. :	9200
48 Std. p.i. :	10200
8 Tage p.i.:	13000

Maus 3:

Ausgangswert:	16200
5 Std. p.i. :	5000
24 Std. p.i. :	11600
48 Std. p.i. :	10200
8 Tage p.i.:	13000

Maus 5:

Ausgangswert:	10200
5 Std. p.i. :	7200
24 Std. p.i. :	9000
48 Std. p.i. :	21200
8 Tage p.i.:	16000

d) Versuchsergebnisse von Versuch XII

Geimpft mit 1 cm³ physiologischer NaCl.

Maus 1:

Ausgangswert:	8800
5 Std. p.i. :	10000
24 Std. p.i. :	10800
48 Std. p.i. :	16800
8 Tage p.i. :	10800

Maus 2:

Ausgangswert:	10400
5 Std. p.i. :	16400
24 Std. p.i. :	12000
48 Std. p.i. :	16200
8 Tage p.i.:	11000

Maus 3:

Ausgangswert:	10000
5 Std. p.i. :	10000
24 Std. p.i. :	10400
48 Std. p.i. :	13200
8 Tage p.i.:	10400

Maus 4:

Ausgangswert:	8800
5 Std. p.i. :	9200
24 Std. p.i. :	10800
48 Std. p.i. :	12000
8 Tage p.i.:	11000

Maus 5:

Ausgangswert:	9800
5 Std. p.i. :	9800
24 Std. p.i. :	10400
48 Std. p.i. :	12000
8 Tage p.i.:	10400

e) Diskussion:

Die toxische Wirkung des verimpften Listerienextraktes kam in dem bei allen Mäusen 5 Std. p.i. zu erkennenden Leukozytensturz klar zum Ausdruck. Er betrug in Versuch X bei vier Mäusen nicht ganz die Hälfte der Ausgangswerte.

In Versuch XI liegen die Verhältnisse bei vier Mäusen ähnlich. Bei Maus 3 erfolgte ein Leukozytensturz von mehr als $2/3$ des Ausgangswertes. 24 Std. p.i. stiegen die Leukozytenzahlen wieder auf Werte, die um die Ausgangsleukozytenzahl lagen, hatten diese teilweise, sicher aber 4^{te} Std. p.i. überschritten und 8 Tage p.i. wieder Zahlen erreicht, die um den Ausgangswert, mindestens aber in dem als normal angegebenen Leukozytenbereich für weiße Mäuse lagen. Von einer postinfektiösen Leukozytose darf dennoch nicht gesprochen werden, da bei den als Kontrolle dienenden, nur mit physiologischer NaCl geimpften Mäusen der XII. Versuchsreihe ebenso, teilweise schon 5 Std. p.i. eine Leukozytose auftrat, die prozentual höher lag als bei den mit Listerienextrakt infizierten Mäusen, ein nach Blutungen allgemein auftretender Vorgang, der als posthämorrhagische Leukozytose bezeichnet wird.

Der Nachweis eines Listerien-Endotoxins gelang also, nicht dagegen der einer stärkeren oder schwächeren Toxinwirkung, so daß auch diese Versuchsreihen keine weitere Aufklärung der Frage erbrachten, ob bei + 4⁰ C angereicherte Listerien virulenter seien als bei + 37⁰ C bebrütete. Sie klärten nur die Frage, daß eine mögliche stärkere oder schwächere Virulenz nicht auf dem Toxingehalt der betreffenden Bakterienleiber beruhte. Die Virulenz von Mikroorganismen ist aber nicht nur abhängig von ihrem Toxingehalt, sondern auch von den in ihnen ruhenden Wachstumspotenzen. - Dieser Frage nachzugehen war nicht Aufgabe vorliegender Arbeit. Es sei an dieser Stelle auf die im Literaturteil zitierten Worte Grays verwiesen (s. S.

D. ABSCHLIESSENDE BESPRECHUNG

Die Krankheitszeichen waren in den einzelnen Versuchsreihen und während verschiedener Stadien des Infektionsablaufes unterschiedlich. Es ließ sich bei den infizierten Mäusen unterscheiden zwischen initialen Symptomen, die eine primäre Bakteriämie andeuteten und frühestens vier Tage post infectionem auftretenden Anzeichen einer sekundären Bakteriämie bzw. Septikämie sowie zwischen nervösen Symptomen, die immer erst dann auftraten, wenn die Versuchstiere den fünften Tag nach der Infektion überlebten.

Initiale Symptome bestanden in beschleunigter Atmung, depressivem Verhalten, außerordentlich rasch auftretenden und wieder abklingenden Augenerscheinungen, die sich in geröteten Lidrändern und Verklebung der unmittelbar benachbarten Haare infolge von leichter, seröser Sekretion äußerten, also grundsätzlich von den beim Anton'schen Augenversuch (2) auftretenden, eitrigen Keratokonjunktivitiden verschieden waren. Sie wurden beobachtet in Versuch IV, VI, VII, VIII, IX und traten nach subcutaner und massiver peroraler Infektion bereits wenige Stunden nach der Infektion auf. Wenn es den Versuchstieren gelang, diese primäre Bakteriämie, die nach subcutaner Infektion nach 24 Std. nicht mehr nachweisbar war, zu überwinden, so zeigten sie im allgemeinen bis zur auftretenden sekundären Bakteriämie bzw. Septikämie keine Symptome. Kam es zu dieser, so waren ihre Krankheitszeichen grundsätzlich von den initialen verschieden. Sie konnten bestehen in plötzlich auftretenden Zeichen von Atemnot, der Maus 26 (Versuch IV) am vierten Tag p. i. binnen weniger Minuten erlag, ohne daß eine Pneumonie vorhanden war oder, was häufiger der Fall war, in gesträubtem Haarkleid, zitterndem, tastendem Gang, verklebten Augen, eventuell beschleunigter Atmung. Diese klinischen Zeichen einer sekundären Bakteriämie bzw. Septikämie kamen am deutlichsten zum Ausdruck bei Maus 28 (Versuch II) und Maus 31 (Versuch IV), die aus Versuchsgruppen stammten, die mit relativ kleinen Listeriendosen peroral bzw. subcutan infiziert wurden. Die Übergänge zwischen initialen Symptomen und den Anzeichen einer sekundären Bakteriämie bzw. Septikämie konnten undeutlich werden, wenn die Versuchstiere mit hohen Dosen peroral infiziert wurden (Versuch VI, VII, VIII, IX).

Die nervösen Symptome bestanden in Aufregungserscheinungen: bei Geräuschen und Berührung, auch konnten Kreisbewegungen und Lähmungserscheinungen beobachtet werden, zeitweilig war der Kopf der Versuchstiere um die Längsachse gedreht (Versuch I, VI, VII).

Je nach Art der verabreichten Kultur war das klinische Bild verschieden. Nach

peroraler Infektion mit je 1 cm³ einer auf die Standardvergleichssuspension (97/3) eingestellten, vierzehntägigen angereicherten Listerienaufschwemmung per Schlundsonde, erreichte der Infektionsablauf bereits am zweiten Tag p. i., an dem sechs Mäuse unter initialen Symptomen starben, seinen Höhepunkt (Versuch VI):

Nach peroraler Infektion einer mit der gleichen Dosis einer bei + 37° C 48 Std. lang bebrüteten Listerienaufschwemmung wurde bei anderen Mäusen der Infektionshöhepunkt erst in der Nacht vom 4. zum 5. Tag p. i., in der vier Mäuse starben, erreicht (Versuch VII).

Die Unterschiede der Mäusegruppen, die mit bei verschiedenen Temperaturen bebrüteten Listerienkulturen infiziert worden waren, werden noch deutlicher bei Gegenüberstellung der Anzahl der in Versuch VI und VII verwendeten Tiere: Bei Versuch VI starben im Verlauf von acht Tagen 15 Mäuse = 75 % der infizierten Tiere, bei Versuch VII hingegen im gleichen Zeitraum 8 Mäuse = 40 % der infizierten Tiere.

Pathologisch - anatomisch kam es nach massiver peroraler Infektion in der VI., VII., VIII. und IX. Versuchsreihe wenige Stunden p. i. bei mehreren Mäusen zu in der Subcutis auftretenden Versulzungen, die eine durch Listerien selbst oder durch entstandene Stoffwechselprodukte (histaminartige Substanzen?) hervorgerufene Kapillarschädigung deutlich machen. Ihre mögliche Bedeutung als Ursache für durch Listerien hervorgerufene Aborte, sowie für das Angehen der Gehirnlisteriose sei betont. Einen Hinweis dafür, daß weniger die Listerien als entstehende Stoffwechselprodukte kapillarschädigend wirken, mag die von Olson (30) vom Schaf isolierte filtrierbare Substanz geben, nach deren Verabreichung zusammen mit *Listeria monocytogenes* es regelmäßig bei Schafen zur Gehirnlisteriose kommt.

Bei Mäusen der V. (4 - 5 Tage p. i.) und bei Tieren der VIII. und IX. Versuchsreihe (bereits wenige Std. p. i.) wurde diffuse Leberverfettung beobachtet, die ebenso wie die in der Subcutis nachgewiesenen Versulzungen wahrscheinlich auf Bakterientoxine bzw. giftige Stoffwechselprodukte zurückzuführen sind.

Bei den peroral infizierten Mäusen der I. und II. Versuchsreihe konnten für die Listeriose charakteristische Veränderungen nicht nachgewiesen werden. Docu traten solche regelmäßig nach Verimpfung von 0,3 cm³ einer auf die Standardvergleichsdichte eingestellten Listeriensuspension auf und wurden ab 3. Tag p. i. auch bei mehreren Mäusen in den Versuchsreihen IV, VI, VII, VIII und IX gesehen. Sie bestanden makroskopisch aus submiliaren, weißlichen Herdchen in Leber und Milz. Histologisch erwiesen sie sich als fokale Nekrosen. Mäßige Milz- und Leberschwellung war nur unregelmäßig vorhanden.

Auf Grund der Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen waren die zur Infektion verwandten Listerien in der Lage, die Darmwand der infizierten Mäuse zu durchdringen und in deren Organismus einzuwandern. Dies hing von der applizierten Keimmenge ab.

Nach Verfütterung von mit einer 24 Std. bei $+ 37^{\circ}$ C bebrüteten Listerienbouillonkultur getränktem Weißbrot an die Mäuse der I. Versuchsreihe ließen sich von den während der ersten fünf Tage p. i. sezierten Mäusen mit einer Ausnahme Listerien nur aus dem Darm isolieren. Nach dem fünften Tag p. i. gelang die Isolation aus Mesenteriallymphknoten, Milz, Leber, Niere, Lunge und Hirn bei 48 % der infizierten Tiere, bei der Hälfte davon jedoch allein aus den Mesenteriallymphknoten. Damit war die lymphogene Ausbreitung im Körper bewiesen.

Der Nachweis infektionsfördernder Hilfsursachen wie z. B. die Anwesenheit toxischer Colikeime im Duodenum konnte bei Versuch I nicht erbracht werden. Beziehungen zwischen dem PH-Wert im Duodenum und dem Listerien-Wachstum in diesem Darmabschnitt sowie dessen eventuelle Bedeutung für ein Angehen der Infektion konnten bei allen Versuchsreihen, in denen dieser gemessen wurde (Versuch I, II, III) nicht erkannt werden.

Nach Schädigung durch dreitägiges Hungern sowie fünfstündige Einwirkung von Temperaturen um $+ 4^{\circ}$ C und nachfolgender Infektion der Versuchstiere mit listeriengetränktem Weißbrot (Versuch II) kam es zu einem dramatischeren Verlauf der Listeriose. Bereits 24 Std. p. i. ließen sich Listerien in Wachstumsgemeinschaft mit *E. coli* aus Milz, Leber und Herzblut isolieren. Die Infektion ging bei 50,3 % der infizierten Tiere an. Bei 25 % lag eine Mischinfektion von *Listeria monocytogenes* mit *E. coli* in Wachstumsgemeinschaft vor. Bei etwa 27 % der Mäuse gelang die Isolation der Keime aus zentraler gelegenen Organen als den Mesenteriallymphknoten wie Milz, Leber, Galle, Niere, zum Teil auch Herzblut. Damit war neben der lymphogenen die hämatogene Ausbreitung bewiesen.

In diesem Versuch sowie in der folgenden Kontrolle zur I. und II. Versuchsreihe (Versuch III) gelang der Nachweis von Momenten, die das Angehen einer peroralen Infektion fördern konnten. So wurden im Duodenum toxische Coli-Bakterien, auf Grund ihrer Morphologie, ihrer hämolysierenden und saccharose-spaltenden Fähigkeiten, ihrer spermaagglutinierenden Eigenschaften und in Einzelfällen auf Grund der krankmachenden Wirkungen bei weißen Mäusen als solche differenziert. Für das Angehen der Listeriose begünstigend wurde auch eine infolge der Kälteeinwirkung eingetretene Schleimhautschrumpfung angenommen, die durch die bakteriologischen Befunde bei Maus 6 der III. Versuchsreihe, wo nach Hunger- und Kälteeinwirkung aus allen Organen mit Ausnahme des Gehirns

grampositive Staphylococceen isoliert werden konnten, ohne daß der Nachweis von toxischen Coli-Bakterien aus dem Duodenum gelang, nahegelegt wurde.

Ein wesentlich anderes Bild bot sich nach Verabreichung hoher Dosen von Listerien per Schlundsonde in den Versuchen VIII und IX. Bereits eine Stunde p. i. gelang die Isolation von Listerien aus den Mesenteriallymphknoten, aus Milz, Lunge und Herzblut. Sie mußten also außerordentlich schnell die Darmschranke passiert und sich dann lympho- und hämatogen im Körper ausgebreitet haben. Infektionsfördernde Hilfsfaktoren wurden nicht nachgewiesen, so daß den Listerien selbst die Fähigkeit zugesprochen werden muß, wahrscheinlich infolge von massierter Einwirkung die Darmschranke außerordentlich rasch zu durchdringen und eine Bakteriämie hervorzurufen. Teils in Einzelfällen (Versuch VIII und IX), teils häufiger passierte *E. coli* (Versuch II, VI und VII) mit *Listeria monocytogenes* die Darmschranke. Diese Tatsache wurde auch nach parenteraler Infektion der Versuchstiere in Versuch IV beobachtet, wo bereits 3/4 Stunden p. i. Wachstumsgemeinschaften zwischen *E. coli* und *Listeria monocytogenes* ebenso zahlreich wie Listerienkolonien in Reinkultur aus den Mesenteriallymphknoten, aus Leber, Milz, Niere, Herzblut, Lunge isoliert werden konnten. Der Beweis dafür, daß *Listeria monocytogenes* selbst und nicht *E. coli* die Ursache für das Einwandern der Coli-Bakterien mit ihr eng verbunden in den Mäuseorganismus war, wurde erbracht durch Prüfung der in Reinkultur gewonnenen Coli-Bakterien aus den Wachstumsgemeinschaften der Mesenteriallymphknoten auf Toxizität. Diese Organe wurden wegen ihrer nahen Lage zum Darm gewählt, weil aus Duodenum und Mitteldarm im überwiegenden Teil der Fälle keine Coli-Bakterien isoliert werden konnten. Größtenteils zeigten sie keine toxischen Eigenschaften, so daß die subcutan verimpften Listerien als Ursache der eben geschilderten Vorgänge angesehen werden müssen. Diese Tatsache kommt auch dadurch zum Ausdruck, daß ebenso rasch, wie Wachstumsgemeinschaften zwischen *E. coli* und *Listeria monocytogenes* in den Organen auftraten, Listerien in Reinkultur aus Duodenum und Mitteldarm isoliert werden konnten. Die bereits in den pathologisch-anatomischen Befunden festgestellten Kapillarschädigungen werden somit durch die bakteriologischen Befunde bestätigt.

Das Einwandern von mit *Listeria monocytogenes* verbundenen Coli-Bakterien wurde in Versuch IV aber nur während der Zeit der primären Bakteriämie, die in dieser Versuchsreihe 24 Std. p. i. nicht mehr nachweisbar war, gesehen. Nach diesem Zeitpunkt nahm die Zahl der Wachstumsgemeinschaften in den Organen der Mäuse ab. Auffallend war, daß während der frühestens 4 Tage p. i. auftretenden sekundären Bakteriämie bzw. Septikämie *E. coli* nicht mehr in den Organismus einwanderte, obwohl der Nachweis von toxischen Coli-Bakterien aus dem Duodenum der Mäuse (26, 27, 31) gelang. Aus dieser Tatsache

wird geschlossen, daß sich einige Tage p.i. entweder die Eigenschaften der Listerien im Wirtsorganismus oder die Eigenschaften des letzteren oder die Wechselwirkungen zwischen beiden ändern. Auch das klinische Bild der an sekundärer Bakteriämie erkrankten Mäuse war verschieden von dem der an primärer Bakteriämie erkrankten.

Eine Änderung der pathogenen Eigenschaften der während des Infektionsablaufes von Versuchstieren isolierten Listerien konnte durch subcutanes Verimpfen von $0,3 \text{ cm}^3$ einer auf die Standardvergleichsdichte eingestellten Listerien-suspension auf 15 g schwere weiße Mäuse, dem die Tiere regelmäßig binnen weniger Tage erlagen, nicht festgestellt werden, so daß die vorher erwähnten Tatsachen wahrscheinlich auf einer Änderung der Wechselbeziehungen zwischen Erreger und Wirtsorganismus beruhen.

Sowohl nach peroraler wie subcutaner Infektion breiteten sich die Listerien lymphogen und hämatogen aus. Sie benutzten dabei die Blut- und Lymphgefäße nicht nur als Transportbahn sondern schädigten sie gleichzeitig, was während der primären Bakteriämie sowohl in den pathologisch-anatomischen Veränderungen als auch in den bakteriologischen Befunden deutlich zum Ausdruck kam. Diese primäre Bakteriämie war nach subcutaner Infektion nach 24 Std. nicht mehr nachweisbar. Nach peroraler Infektion konnte sie bei Verfütterung von Listerien an die ungeschädigten Mäuse (Versuch I) überhaupt nicht, bei Versuch II an durch Hunger und Kälteresistenz geminderte Mäuse 24 Std. p.i. und 72 Std. p.i. bakteriologisch und bakterioskopisch festgestellt werden. In beiden Fällen lag eine Mischinfektion von *Listeria monocytogenes* und *E. coli* vor. Bei den peroral durch Verfütterung von durch Kühlschrankaufenthalt angereicherten Listerien infizierten Mäusen konnten die genannten Keime aus einer Maus 4 Tage p.i. aus dem Herzblut isoliert werden. Es ist fraglich, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Bakteriämie handelte.

Bei den mit hohen Dosen peroral infizierten Mäusen der VIII. und IX. Versuchsreihe waren die Listerien während der ersten Stunden p.i. im Herzblut nachweisbar. 24 Std. p.i. jedoch gelang die Isolation aus dem Blute nicht mehr. Während dieser primären Bakteriämie konnten Listerien bei einzelnen Mäusen im Versuch VIII, sehr zahlreich aus Hirn und Meningen isoliert werden. Es ist anzunehmen, daß sie dort ebenso, wie es in Versuch IV bei den Darmgefäßen der Fall war, die Gehirnkapillaren bereits kurze Zeit p.i. wieder verfließen und in die eigentliche Nervensubstanz eindringen. Bei den mit subletalen Dosen infizierten Mäusen aller Versuchsreihen wurden nun nach und nach auch die Listerien aus den Organen eliminiert, ein Vorgang, der besonders deutlich bei den Tieren im IV. Versuch zu beobachten war. Zuerst verschwanden die Wachstumsgemeinschaften zwischen *E. coli* und *Listeria monocytogenes*.

dann auch die reinen Listerienkolonien. Im Zentralnervensystem aber herrschen schlechtere Abwehrmöglichkeiten als im Blute und in den Organen. Daraus ergibt sich eine bessere Haft- und Vermehrungsfähigkeit der Listerien im Gehirn. Frühestens nach dem 5. Tag p.i. kam es zum Ausbruch der Gehirnlisteriose, ein Vorgang, der am deutlichsten im I. Versuch (Maus 22), weniger schön bei einzelnen, den fünften Tag p.i. überlebenden Mäusen der VI. und VII. Versuchsreihe zum Ausdruck kam, wo Listerien nicht nur aus Hirn und Meningen wie im I. Versuch (Maus 22, 23, 24), sondern auch aus den übrigen Organen isoliert werden konnten.

Vergleichend sei hier auf die Listeriose-Pathogenese der übrigen Säugetiere und des Menschen eingegangen. Bei Feten, Klein- und Jungtieren sowie neugeborenen Menschen kommt es i. a. nur zur septikämischen Form der Listeriose. Sie erliegen also entweder einer primären oder sekundären Bakteriämie bzw. Septikämie, die, wenn der Analogieschluß von den in den vorliegenden Versuchen verwandten Mäusen berechtigt ist, selbst wenn es sich um eine sekundäre handelt, zu einem früheren Zeitpunkt auftritt als die Gehirnform. Die Abwehrkräfte dieser Menschen und Tiere sind offenbar den Listerien in jeder Beziehung unterlegen. Bei älteren Individuen aber, z.B. bei Absatzlämmern, treten Gehirn- und septikämische Form gemischt auf. Dies kann so erklärt werden, daß während einer primär auftretenden Bakteriämie Listerien infolge von Kapillarschädigung in die eigentliche Gehirnsubstanz eindringen. Infolge der dort vorhandenen schlechten Abwehrfähigkeit gelingt es ihnen, sich weiter zu vermehren und zu einem späteren Zeitpunkt neurologische Störungen hervorzurufen. Die Abwehrkräfte des übrigen Organismus sind aber bereits so stark, daß sie die während der primären Bakteriämie überall im Blutkreislauf anwesenden Keime soweit hemmen können, daß eine sekundäre Septikämie erst zu einem Zeitpunkt auftritt, der mit dem Ausbruch der Gehirnlisteriose zusammenfällt.

Bei Großtieren und erwachsenen Menschen tritt vorwiegend nur die Gehirnform auf, da die Abwehrkräfte des Körpers in der Lage sind, eine primäre Bakteriämie leicht zu beseitigen, so daß es nicht zur Septikämie, wohl aber zur Gehirnform kommen kann. Die während der primären Bakteriämie in die Hirnsubstanz eingedrungenen Listerien sind dort den Abwehrkräften des Körpers nicht so ausgesetzt wie im übrigen Organismus. Hierfür ist auch bezeichnend, daß nach Auftreten von nervösen Symptomen bei erwachsenen Schafen das Gehirn bereits so geschädigt ist, daß eine Therapie nicht mehr möglich ist. Die Listerien müssen also schon längere Zeit im Gehirn anwesend sein.

Bei den durch Listerien hervorgerufenen Aborten des Menschen gilt es als gesichert, daß die Infektion der Frucht erst kurz vor ihrer Ausstoßung erfolgt (Flamm (24)). Letztere wird also zu einem Zeitpunkt hervorgerufen, der analog zu vorliegenden Versuchen dem Augenblick entspricht, in dem starke

Versulzungen in der Subkutis zu beobachten waren, d.h. unter Bedingungen, die der bei den Mäusen beobachteten primären Bakteriämie entsprechen. Wahrscheinlich treten diese Versulzungen auch in der Placenta materna bzw. fetalis auf und sind die Ursache des Aborts. Bei Tieren weist darauf der von Gray (34) nach der Infektion von trächtigen Kaninchen beobachtete schleimähnliche, blutvermischte Vaginalausfluß hin, der in den meisten Fällen von Abort gefolgt war und auch bei einer Ziege nach dem Abort beobachtet wurde. Bei der Frau kommt es auch bei schon längere Zeit zurückliegendem Infektionszeitpunkt praktisch nie zu Verhältnissen, die mit den bei den Mäusen während der sekundären Bakteriämie bzw. Septikämie beobachteten Zuständen, wo keine Exsudationen mehr beobachtet wurden, übereinstimmen. Bei jeder rezidivierenden Bakteriämie wird es also zu neuen Kapillarschädigungen und Exsudationen kommen. Auch die Tierversuche Potels (69), in denen bereits wenige Stunden p.i. noch nicht infizierten Feten abortiert wurden, fänden so eine angemessene Erklärung.

Unter Angorahäsinnen ist ein Fall bekannt geworden (Literatur: s. S.), bei dem die Listeriose nur bei trächtigen Tieren zum Ausbruch kam und Aborte nicht erfolgten (Schoop (81)). Neben septischen Erscheinungen bestand eine eitrige Metritis, Pyometra und lokale Peritonitis. Fast alle befallenen Häsinnen starben, die überlebenden waren zuchtuntauglich geworden. Vermutlich lagen hier Zustände vor, die weitgehend in der bei den Mäusen beobachteten sekundären Septikämie ihre Parallele fanden, wo keine Exsudationen und infolgedessen auch kein Verwerfen erfolgte.

Die geschilderten Verhältnisse sind ein weiterer Hinweis dafür, daß es nicht in erster Linie die Eigenschaften der Listerien selbst sind, die die verschiedenen Krankheitsbilder hervorrufen, sondern vielmehr die sich ändernden Wechselbeziehungen zwischen Erreger und befallenem Wirtsorganismus.

Eine weitere Überprüfung bedarf die Pathogenese der durch Listerien hervorgerufenen Pneumonien. Nach subcutaner Infektion ließ sich *Listeria monocytogenes* sehr häufig und zahlreich aus den Lungen der Mäuse isolieren. Es ist also durchaus fraglich, ob bei durch *Listeria monocytogenes* hervorgerufenen pneumonischen Prozessen die Erreger regelmäßig auf aerogenem Wege in die Lunge gelangen (Ødegaard, Grelland, Henriksen (59)).

In allen Versuchsreihen wurde beobachtet, daß die Listerien keine große Neigung zeigten, für bestimmte Zeit des Infektionsablaufes den Darm vollständig zu verlassen, wie es zum Beispiel bei Bakterien der Paratyphus-Enteritis-Gruppe der Fall ist. Am häufigsten konnten sie sowohl von subcutan wie peroral infizierten Mäusen aus Duodenum oder Rectum, teils in Reinkultur, teils in Wachstumsgemeinschaft mit *E. coli* isoliert werden. Die Tendenz zum Darm hin war

somit unverkennbar. Sehr häufig gelang auch die Isolation aus den Mesenteriallymphknoten. Die Anzüchtung aus den übrigen Organen war größeren Schwankungen unterworfen, am häufigsten war sie noch aus Leber und Milz möglich. Aus der Galle waren Listerien nur dann zu isolieren, wenn auch die Leber infiziert war, so daß sie über diese und nicht aus dem Darm in die Galle gelangten.

Die häufig gelungene Kultur der Listerien aus Niere und Darm deuten ihre Ausscheidung durch Kot und Urin an.

Von den meisten Mäusen waren 14 Tage bis 3 Wochen p. i. keine Listerien mehr zu isolieren, doch ist an dieser Stelle zu betonen, daß die Aussaat sofort nach der Sektion vorgenommen wurde. Auf eine Anreicherung der Listerien nach Gray wurde verzichtet, da es dann nicht möglich gewesen wäre, eine natürliche Anreicherung infolge des Infektionsablaufes in den Organen zu erkennen. - Aus zwei Mäusen konnten noch vier Wochen p. i. virulente Listerien isoliert werden.

Die Dosis letalis minima der Keime des zur Infektion dienenden Listerienstammes ist aus den zur Bestimmung der Pathogenität vorgenommenen Verimpfung der I. und II. Versuchsreihe und aus Versuch IV ersichtlich. Nach subcutaner Verimpfung von $0,3 \text{ cm}^3$ einer auf die Standardvergleichsdichte eingestellten Listeriensuspension starben 15 g schwere weiße Mäuse regelmäßig binnen weniger Tage. Nach subcutaner Verimpfung von $0,2 \text{ cm}^3$ der oben genannten Suspension an die Mäuse der IV. Versuchsreihe überwand ein Teil der Tiere die Infektion, von denen einige nicht schwerer als 15 g waren. Die Dosis letalis minima betrug also bei subcutaner Verimpfung an 15 g schwere weiße Mäuse $0,3 \text{ cm}^3$ der auf die Standardvergleichsdichte (97/3) eingestellten Listeriensuspension.

Eine Gegenüberstellung der bakteriologischen Befunde der V. Versuchsreihe mit denen der I. ließ vermuten, daß 14 Tage lang bei $+4^{\circ}\text{C}$ angereicherte Listerien virulenter seien als bei $+37^{\circ}\text{C}$ bebrütete. Bei den mit 24 stdiger bei $+37^{\circ}\text{C}$ bebrüteter Bouillonkultur getränktem Weißbrot infizierten Mäuse der I. Versuchsreihe ging die Infektion an bei 48 % der Tiere; bei der Hälfte dieses Prozentsatzes ließ sich der Weg der Listerien aber nur bis zu den Mesenteriallymphknoten verfolgen. Bei den mit 14-tägig bei $+4^{\circ}\text{C}$ angereicherten Listerien in gleicher Weise infizierten Mäusen der V. Versuchsreihe ging die Infektion an bei 75 % der Tiere. Von 70 % ließen sich die Keime aus zentraler gelegenen Organen als den Mesenteriallymphknoten wie Leber, Milz, Niere teilweise recht zahlreich züchten.

Da durch Verfütterung keine genaue Dosierung möglich war, wurden zur weiteren Prüfung der angeschnittenen Frage Keimaufschwemmungen auf die Dichte der Standardvergleichssuspension eingestellt und gleiche Mengen angereicherter

wie bei + 37° C bebrüteter Listerien per Schlundsonde verabreicht.

Die unterschiedliche Morbidität zweier Mäusegruppen, von denen die eine mit bei + 4° C Kühltanksaufenthalt angereicherten Listerien, die zweite mit bei + 37° C bebrüteten infiziert wurde, ist bereits bei der Schilderung der klinischen Symptomatik besprochen worden. Vor Versuchsbeginn wurden die im Literaturteil zitierten Worte Grays (28, 33) (s. S.) bekannt, wonach aus Material, aus dem vor dem Kühltagn kein Wachstum von *Listeria monocytogenes* erfolgte, schon nach wenigen Tagen Anreicherung zeitweilig Listerien sehr zahlreich wuchsen, während auf der anderen Seite nach Smith aus 48 Std. lang infizierten Kaninchen-Milz-Kulturen keine Listerien mehr auf künstlichen Nährböden wuchsen, obwohl die Anwesenheit lebender Keime im Phasenkontrastmikroskop nachgewiesen werden konnte. - Versuch VI und VII waren also in etwa die Umkehr der Untersuchungen von Gray und Smith. Dort wurde die bessere Anzüchtbarkeit der Listerien nach Anreicherung aus infiziertem Material festgestellt, hier erwiesen sich 14-tägig angereicherte Listerien als deutlich virulenter als 48 Std. bei + 37° C bebrütete.

Genauere Unterschiede zwischen den Infektionsabläufen in zwei mit bei verschiedenen Temperaturen bebrüteten Listerien peroral infizierten Mäusegruppen (Versuch VIII und IX) durch möglichst rasch p.i. vorgenommene und aufeinander folgende Sektionen konnten nicht erkannt werden. Die Infektion ging in beiden Versuchsgruppen gleich rasch und bei allen während des ersten Tages p.i. zur Sektion gekommenen Mäusen an. Auch konnten keine Unterschiede bezüglich der Keimmenge, die aus den zur Aussaat gelangenden Organen gezüchtet wurden, festgestellt werden, so daß es zweifelhaft erscheint, ob bei + 4° C angereicherte Listerien regelmäßig virulenter als bei + 37° C bebrütete sind.

Nähere Aufschlüsse über diese Frage wurden zu erlangen versucht, durch subcutane Verimpfung gleicher Mengen aus angereicherten wie aus bei + 37° C bebrüteten Listerien gewonnenem Bakterienextrakt unter gleichzeitiger Kontrolle der Leukozytenzahlen 5, 24, 48 Std. und 8 Tage p.i. (Versuch X, XI, XII). Der fünf Std. p.i. beobachtete Leukozytensturz betrug bei den meisten Mäusen nicht ganz die Hälfte der Ausgangswerte, so daß Unterschiede zwischen den bei verschiedenen Temperaturen bebrüteten Listeriensuspensionen auch diesmal nicht zu beobachten waren. Immerhin zeigten die letzten Versuchsreihen, daß eine stärkere oder schwächere Virulenz nicht auf dem Toxingehalt der betr. Bakterienleiber beruhte, sondern von den Wachstumspotenzen der lebenden Mikroorganismen abhängen mußte.

Die mannigfaltige Dissoziationsfähigkeit von *Listeria monocytogenes* in ihren kulturellen Eigenschaften kam auch in vorliegenden Untersuchungen zum Aus-

druck. Nicht nur in ihren krankmachenden Eigenschaften besitzen die Listerien die Neigung, sich anderen Krankheiten aufzupropfen und Fälle von sekundärer Listeriose hervorzurufen, auch kulturell neigen sie zu Wachstumsgemeinschaften mit anderen Keimarten. In allen vorliegenden Versuchsreihen wurden Wachstumsgemeinschaften zwischen *Listeria monocytogenes* und *E. coli* beobachtet, die in besonderen Kolonieförmigkeiten ihren Ausdruck fanden. Manchmal betrug ihr Durchmesser nach 24 - 48 stdiger Bebrütung auf der Blutplatte etwa 5 - 6 mm. Sie waren erhabener und auch mehr in die Breite gehend als die sonst gesehenen coliformen Kolonien und von milchglasähnlicher bis schmutzig grauer Farbe. Die Oberfläche glänzte. Manchmal besaßen sie einen hellen erhabenen Knopf und waren konzentrisch geschichtet. Von Ring zu Ring fiel die glattrandige Kolonie nach außen ab. Der Nährbodenuntergrund zeigte da, wo mehrere Kolonien zusammengefloßen waren, eine vergrünende Hämolyse, die in den Randbezirken am deutlichsten zum Ausdruck kam (Versuch I).

Neben den eben genannten Kolonien traten Wachstumsgemeinschaften zwischen *Listeria monocytogenes* und *E. coli* auf, deren Kolonie sich von den eben beschriebenen unterschied. Sie bildeten runde erhabene Kolonien von milchglasähnlicher Farbe, die nach 24 - 48 stdiger Bebrütung einen Durchmesser von etwa 3 mm aufwiesen, keine Ring- und Knopfbildung und eine spiegelnd glänzende Oberfläche zeigten. Hämolyse konnte auf der Blutplatte nicht beobachtet werden (Versuch II).

Im IV. Versuch wiederum konnten Kolonien gesehen werden, die eine Mittelstellung zwischen beiden beschriebenen Kolonieförmigkeiten einnahmen.

Die mikroskopische Untersuchung im nach Gram gefärbten Ausstrich-Präparat zeigte an, daß in den im I. Versuch beschriebenen Kolonien der *Coli*-, in den im II. Versuch zum ersten Mal auftretenden Kolonien der Listerienanteil überwog. Bei den in Versuch IV beschriebenen Kolonien waren die Anteile der *Coli*-Bakterien und Listerien annähernd gleich.

Eine Unterdrückung des Listerienwachstums in diesen Mischkulturen mit Hilfe der Nährböden nach Endo, Drigalski und Kauffmann gelang nicht. Morphologische Unterschiede der Wachstumsgemeinschaften zu reinen Listerien- und coliformen Kolonien kamen auf der Blutplatte am besten zum Ausdruck und ließen sich bereits nach 24 stdiger Bebrütung, auf den oben genannten Auslesenährböden erst nach 48 stdiger Bebrütung, undeutlicher als auf der Blutplatte erkennen (Versuch I). Doch wurde eine Trennung beider Keimarten zwecks weiterer Differenzierung durch die Aussaat hoher Verdünnungen erreicht.

Neben diesen Mischkulturen bildeten die Listerien stets glatte Kolonien mit beta-hämolytischem Hof. Ausnahmsweise wurde aus Maus 29 der I. Versuchs-

reihe, 28 Tage p. i. die Kulturvariante der reinen Glattform aus der Lunge gezüchtet und von Maus 23 der II. Versuchsreihe, fünf Tage p. i. aus dem Duodenum eine rauhe Kolonie isoliert, deren Keime aber nicht sicher als Listerien diagnostiziert werden konnten.

Mikroskopisch und färberisch lagen grampositive, kokkoide Kurzstäbchen zeitweilig zusammen mit längeren Stäbchen vor. Die genannte Rauhform bildete gramlabile Stäbchen- und Fadenformen.

Auf den Nährböden nach Drigalski und Kauffmann gezüchtete Listerien bildeten nur nach massiver Beimpfung ohne Koloniebildung auf diesen Substraten wachsend, grampositive Fadenformen aus. Auf der Kauffmann'schen Platte bildeten sie auch in Mischkulturen mit *E. coli* grampositive, fädige Gebilde.

Bei der zur Diagnose notwendigen bunten Reihe zerlegten die Listerien Aesculin in 24 Std., Rhamnose und Maltose in 72 Std. und Saccharose innerhalb von 8 Tagen. Laktose- und Arabinose-Spaltung erfolgte nicht, aus Trypsin-Bouillon wurde kein Indol, aus Harnstoff-Bouillon kein Ammoniak gebildet.

Aus den blutmorphologischen Untersuchungen ging hervor, daß die Leukozytenzahlen der Mäuse regelmäßig kurze Zeit p. i. absanken und, falls die Tiere die Infektion überwandten, sich im Laufe weniger Tage wieder normalisierten, um manchmal in Bereiche anzusteigen, die eine mäßige Leukozytose andeuteten. Diese Verhältnisse wurden nicht nur nach der Infektion mit lebenden Keimen beobachtet, sondern auch nach subcutaner Verimpfung von Endotoxin enthaltendem Listerienextrakt (Versuch X, XI, XII). Doch war auch für die leukozytären Reaktionen die in den Organismus eingedrungene Keimmenge bestimmend: bei den peroral infizierten Mäusen der I. Versuchsreihe, in der nur verhältnismäßig geringe Keimmengen die Darmschranke überwunden hatten, ließen sich während des Infektionsablaufes keine erheblichen Leukozytenschwankungen feststellen. Nach subcutaner Infektion der Mäuse trat innerhalb weniger Stunden p. i. eine Leukopenie ein (IV. Versuch): innerhalb von vier Stunden wurde bei den einzelnen zur Sektion kommenden Tieren ein Leukozytensturz von 7400 auf 1800 beobachtet. Ähnliche Verhältnisse lagen vor in der VIII und IX. Versuchsreihe. Bei allen unter septikämischen Erscheinungen sterbenden Tieren lag prä mortal eine Leukopenie vor. Diese war bei den einer primären Bakteriämie erliegenden Mäusen bereits kurze Zeit nach Angehen der Infektion vorhanden. Ob die einer sekundären Bakteriämie bzw. Septikämie erliegenden Mäuse aber auch vom Eindringen der Listerien in den Organismus an bis zu ihrem Tode niedere Leukozytenwerte zeigten, läßt sich auf Grund der vorgenommenen Untersuchungen nicht sagen. Bei einer bloßen Affektion des Zentral-Nerven-Systems kommt es wahrscheinlich nicht zu niederen Leukozytenwerten. (S. Maus 22, Versuch I: Leukozytenzahl: 8200).

Eine mäßige Leukopenie mit Tiefstwerten um 3800 ließ sich auch bei den Mäusen der II. und III. Versuchsreihe nach dreitägigem Hungern und fünfstündiger Einwirkung von Temperaturen um $+4^{\circ}\text{C}$ erkennen. Erfolgte während dieser Noxe das Einwandern von Keimen aus dem Magendarmkanal, so lag bei den betreffenden Tieren eine erhebliche Leukopenie vor (Versuch III: Maus 6: 2400, Maus 7: 2000, Maus 8: 1800).

Bei den Differentialblutbildern konnte als für die Listeriose charakteristische Veränderung nur eine Monocytose, die frühestens am 4. Tag p.i. auftrat, Höchstwerte bis zu 30 % erreichte (Maus 22, Versuch I) und sich im Laufe von vier Wochen p.i. wieder normalisierte, beobachtet werden. Eine Vermehrung der Mononukleären insgesamt, wie sie bei der anginösen Form der menschlichen Listeriose und beim Pfeiffer'schen Drüsenfieber zu sehen ist, erfolgte nicht, so daß man nicht von einer Mononukleose sprechen darf. Aus dem Verhalten der übrigen Leukozytenarten ließen sich keine eine Listerien-Infektion kennzeichnenden Gesetzmäßigkeiten ableiten, auch waren keine einzelnen Stadien des Infektionsablaufes, die eine Kampf-, Überwindungs- oder Heilphase angedeutet hätten, zu erkennen. In den Differentialblutbildern der II. und III. Versuchsreihe wurde nach Einwirkung von Hunger und Kälte auf die Versuchstiere eine Verminderung der Stabkernigen und eine gewisse relative Vermehrung der Segmentkernigen festgestellt, so daß in diesen Fällen von einer "Arneht'schen Kernverschiebung nach rechts" gesprochen werden kann. Diese vergrößerte sich nach der peroralen Infektion mit Listerien nicht sondern normalisierte sich in wenigen Tagen, so daß sie allein auf die unabhängig von den zur Infektion verwandten Keimen auf die Mäuse eingewirkten Noxen zurückgeführt werden muß.

Als blutmorphologische Besonderheit sei der Nachweis von basophilen Kugelfellhaufen bei Maus 3, Versuch I und von unbekannten, regelmäßig wiederkehrenden Zellformen bei den meisten Tieren angegeben. Diese hatten etwa die Größe der großen Lymphozyten. Ihr Kern war rund, aufgelockert, "taubig". Er färbte sich nicht ganz so kräftig blau wie der der großen Lymphozyten. Häufig waren die Zellen geschädigt, was als Hinweis für ihre zarte Struktur gewertet werden darf (Jugendformen?), so daß sie zu Versuchsbeginn für beim Ausstreichen zerquetschte, große Lymphozyten angesehen wurden. Sie besaßen einen ganz zarten Plasmasaum, der nur im guten Mikroskop bei Ölimmersion sichtbar wurde.

Die 0-Titer nicht infizierter Mäuse schwankten zwischen 0 und 1 : 400. Etwa 8 Tage p.i. ließen sich Titeranstiege auf 1 : 800 bis 1 : 1600 feststellen, doch erfolgten diese nicht bei allen Tieren, aus deren Organen Listerien isoliert werden konnten. Drei bis vier Wochen p.i. wiesen die zur Sektion kommenden Mäuse mit Ausnahme von Maus 39 und 40 der II. Versuchsreihe, die Titer von 1 : 800 zeigten, wieder unter 1 : 400 liegende 0-Titer auf.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Untersuchungen wurden bei etwa 300 Mäusen vorgenommen.

1. Im klinischen Bild, in den path. -anat. Veränderungen und in den bakteriologischen Befunden wurden Unterschiede festgestellt, je nachdem, ob eine primäre oder sekundäre Bakteriämie bzw. Septikämie vorlag. Während der Zeit der primären Bakteriämie, die bei subcutaner Infektion nach 24 Std. nicht mehr nachweisbar war, wiesen die path. -anat. Veränderungen - Versulzungen in der Subcutis nach peroraler Infektion - und die bakteriologischen Befunde - Einwanderung von *E. coli* in die inneren Organe und Isolation von *Listeria monocytogenes* bereits 3/4 Std. p. i. aus dem Darm nach subcutaner Infektion - auf eine Kapillarschädigung hin. Diese sowie die sich im Ablauf der Infektion ändernden Wechselbeziehungen zwischen Erreger und Wirtsorganismus - keine subcutanen Ödeme, kein Einwandern von *E. coli* in die inneren Organe bei den an sekundärer Septikämie verendeten Mäusen, dagegen fokale Nekrosen in Leber und Milz - wird für die Ausbildung der durch Listerien verursachten verschiedenen Krankheitsbilder - Gehirnform, Abort, allgemeine Septikämie, auf deren Pathogenese bei den übrigen Säugetieren und beim Menschen näher eingegangen wurde - für entscheidend gehalten.
2. In zwei Versuchsreihen ließen sich im klinischen Bild wie in der Morbidität Unterschiede zwischen einer mit hohen Dosen von bei + 37° C 48 städig bebrüteten und einer mit der gleichen Dosis bei + 4° C 14-tägig angereicherten Listeriensuspension peroral infizierten Mäusegruppe feststellen. Von der letztgenannten verwendeten 75 %, von der ersten 40 % der Tiere an septikämischen und nervösen Symptomen. Letztere traten frühestens am 6. Tag p. i. auf. Zeichen sekundärer Septikämie wurden bereits vier Tage p. i. beobachtet. Ein Beweis, daß sich bei + 4° C angereicherte Listerien regelmäßig virulenter erweisen als bei + 37° C bebrütete, konnte weder durch Wiederholung des Versuches und möglichst rasch p. i. vorgenommene Sektionen, noch durch subcutane Verimpfung von gleichen Dosen aus bei oben genannten Temperaturen bebrüteten Listerien gewonnenem Extrakt auf weiße Mäuse bei gleichzeitiger Kontrolle der Leukozytenzahlen gewonnen werden. Der fünf Std. p. i. beobachtete Leukozytensturz bei beiden Mäusegruppen bewies, daß eine mögliche stärkere oder schwächere Virulenz nicht vom Toxingehalt, sondern den Wachstumspotenzen der lebenden Keime abhängen mußte.
3. Der zur Infektion verwandte Listerienstamm war in der Lage, die Darmwand von Mäusen nach peroraler Infektion zu durchdringen, ohne daß fördernde

Hilfsursachen ermittelt werden konnten. Der Verlauf der peroralen Infektion war von der applizierten Keimmenge abhängig. Beziehungen zwischen dem PH-Wert im Duodenum und dem Angehen der Infektion konnten nicht nachgewiesen werden. Dagegen gelang nach Hunger- und Kälteeinwirkung der Nachweis toxischer Coli-Bakterien aus dem Dünndarm und den inneren Organen, die sich in letzteren regelmäßig zu Wachstumsgemeinschaften mit *Listeria monocytogenes* verbunden hatten. Die in Reinkultur übergeführten Coli-Bakterien aus der Leber einer an letztgenannter Mischinfektion verendeten Maus erwiesen sich im Tierversuch als erheblich toxisch. Als fördernd für das Angehen der Infektion wurde auch eine infolge von Kälteeinwirkung eingetretene Zellschrumpfung der Darmschleimhäute durch einen Kontrollversuch nahegelegt.

4. Eine Ausbreitung der Listerien im Organismus erfolgte lympho- und hämatogen. Eine Infektion der Galle fand statt über die Leber und nicht aus dem Darm, aus dem sich die Keime am häufigsten, teils in Reinkultur, teils in Wachstumsgemeinschaft mit *E. coli* isolieren ließen. Häufige Anzüchtung gelang auch aus den Mesenteriallymphknoten, in absteigender Reihenfolge aus Leber, Milz, Niere, Galle, Lunge, Hirn. Die Isolation aus Niere und Rectum deuten die Ausscheidung durch Kot und Urin an. Noch vier Wochen p.i. ließen sich virulente Listerien aus einzelnen Mäusen isolieren.
5. Die Dosis letalis minima bei subcutaner Infektion auf 15 g schwere weiße Mäuse betrug 0,3 cm³ einer auf Standardvergleichsdichte (97/3) eingestellten Listeriensuspension.
6. Die aus den inneren Organen isolierten Listerien bildeten in der überwiegenden Zahl der Fälle stets glatte Kolonien mit mehr oder weniger deutlich ausgeprägtem beta-hämolytischem Hof. Von einer Maus ließ sich die Kulturvariante der reinen S-Form isolieren. Eine aus dem Duodenum angezüchtete Rauform konnte nicht sicher als *Listeria monocytogenes* differenziert werden. Sehr häufig gingen die Erreger mit *E. coli* Wachstumsgemeinschaften ein, deren sowohl von der reinen Listerien- wie Coli-Kolonie verschiedene Wuchsform von der fallenden oder steigenden Coli- bzw. Listerienbeteiligung bestimmt wurde. Eine Unterdrückung des Listerienwachstums mit Hilfe der Nährböden nach Endo, Drigalski und Kauffmann gelang nicht; dagegen war eine Trennung der beiden Keimarten über 5000 - 6000-fache Verdünnungen nach Vorkultur in Rindfleischbouillon möglich. Auf den genannten Nährböden ließen sich Coli-Listerien-Gemeinschaftskolonien nach 24 stdiger Bebrütung nicht von coliformen Kolonien unterscheiden. Dies war erst nach 48 stdiger Bebrütung möglich. Auf der Blutplatte hingegen bildeten sich Unterschiede schon nach 24 stdiger Bebrütung aus und kamen dort am besten

zum Ausdruck. - Färberisch und morphologisch bildeten die Listerien grampositive, kokkoide Kurzstäbchen zeitweilig zusammen mit längeren Stäbchen aus. Bei der genannten Rauhform lagen gramlabile, bewegliche Stäbchen- und Fadenformen vor. Die aus den Mäusen isolierten Listerien spalteten Aesculin in 24 Std., Rhamnose und Maltose in 72 Std., Saccharose innerhalb von 8 Tagen. Laktose- und Arabinose-Spaltung erfolgte nicht, ebenso keine Bildung von Indol und Ammoniak.

7. Hämatologisch rief die Listerieninfektion eine Leukopenie hervor, die nach Verabreichung größerer Keimmengen innerhalb weniger Stunden eintrat und bei einer Septikämie erliegenden Tieren auch prä mortal festgestellt werden konnte. Bei einer bloßen Affektion des Zentral-Nerven-Systems konnte eine Leukopenie nicht nachgewiesen werden. Nach Überwindung der Infektion normalisierten sich die Leukozytenwerte wieder und konnten in eine leichte Leukozytose andeutende Bereiche ansteigen. Nach dreitägigem Hungern und fünfstündiger Einwirkung von Temperaturen um $+4^{\circ}\text{C}$ ließ sich regelmäßig eine Leukopenie feststellen, die erheblich wurde, wenn während der Zeit der Schädigung Keime aus dem Darmkanal in den Organismus einwanderten. - Im Differentialblutbild war nur eine Monocytose für die Mäuselisteriose charakteristisch. Nach Schädigung durch Hunger und Kälte ließ sich eine "Arne th'sche Kernverschiebung nach rechts" feststellen, die durch Einwirkung von Listerien nicht erheblich wurde und sich in wenigen Tagen normalisierte. Als blutmorphologische Besonderheit wurden in Einzelfällen basophile Kugelzellhaufen und regelmäßig unbekannte Zellformen gesehen, die eingehend beschrieben wurden.
8. Die 0-Agglutinationstiter nicht infizierter Mäuse zeigten Werte von negativ bis 1 : 400. Etwa 8 Tage p. i. konnten Anstiege bis 1 : 1600 erfolgen, doch nicht bei allen infizierten Tieren. Drei bis vier Wochen p. i. wiesen die Titer i. a. wieder Werte unter oder um 1 : 400 auf.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Adam, A.: VII. International Congress of Pediatrics -
La Habana (1953)
2. Anton, W.: Kritisch-experimenteller Beitrag zur Biologie
der Bact. monocytogenes.
Zbl. Bact. -Abt. I. Orig., 131, 89 (1934)
3. Arneith, J.: Untersuchungen über Infektionsleukozytose.
Z. klin. Med. 57, 288 (1905)
4. Asahi, O., /Hosoda, T. u. Akiyama, Y.: Studies on the Mechanism
of Infection of the Brain with Listeria Monocytogenes, Amer. J. Vet. Res., 18, 147 (1957)
zit. nach Flamm, s. Ziffer 24
5. Bandaranayake, A.: Ceyl. vet. J., 1, 40 (1953)
zit. n. Seeliger, s. Ziffer 84
6. Beer, J. /Seffner, W. /Potel, J.: Listerienfunde bei Tieren und ihre Bedeutung für die Epidemiologie der Listeriose.
Arch. exp. Veterinärmed. 11, 555 (1957)
7. Belin, M.: Bull. Acad. Vet. 19, 176 (1946)
zit. n. Gray, s. Ziffer 33
8. Bolin, F. M. u. Eveleth, D. F.: Listeria monocytogenes in Liver of Pig
Dying from Lye Poisoning,
J. Am. Vet. Med. Ass. 118, 7 (1951)
zit. n. Flamm, s. Ziffer 24
9. Botz, F.: Experimentelle Untersuchungen über sperma-
agglutinierende und toxische Eigenschaften der
Coli-Keime. Diss. München (1956)
10. Breed, R. S., /Murray, E. G. D. u. Hitschens, A. P.: Bergeys Manual
of Determinative Bacteriology, 6th ed. Baltimore,
The Williams a. Wilkins Co, (1948)
11. Chapman, M. P.: Listerellosis in a Dog - A Field case,
North. Am. Vet. 28, 532 (1947)
zit. n. Gray, s. Ziffer 33

12. Cox, B.F.: Auburn Vet. (Fall) 98 (1945)
zit. n. Gray, s. Ziffer 33
13. Dedié, K.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von Flamm
in E. Roots u. D. Strauch: Listeriosen Symposium,
Paul Parey, Berlin und Hamburg (1958)
14. Dedié, K.: Ein Beitrag zur Epizootologie der Listeriose.
Arch. exp. Veterinär-Med. 9, 251 (1955)
15. Dedié, K.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag Pallaskes.
Listeriosen-Symposium, s. Ziffer 13
16. Donker-Voet, J.: Serological Studies on some Strains of Listeria
Monocytogenes especially Typ IV Strains.
Listeriosen-Symposium, s. Ziffer 13
17. Enderlein, G.: Bakterienzyklogenie Berlin und Leipzig (1925)
18. Eveleth, D.F.: Personal communication,
zit. n. Gray, s. Ziffer 33 (1955)
19. Eveleth, D.F./Goldsby, A.J./Bolin, F.M./Holm, G.C. und
Turn, J.: Epizootology of Vibriosis and Listeriosis of Sheep
and Cattle, Vet. Med. 48, 321 (1953)
zit. n. Seeliger, s. Ziffer 84
20. Eichholtz, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, Springer-Verlag,
Berlin, Göttingen, Heidelberg (1951)
21. Felsenfeld, O.: The Iowa State, Coll. Vet. 13, 89 (1951)
zit. n. Seeliger, s. Ziffer 84
22. Fischer, G.W.: Ein Beitrag zur Ursache des Penicillin-Todes
des Meerschweinchens.
Zbl. Bakt. -Abt. I. Orig., 165, 230 (1955)
23. Flamm, H.: Eine moderne Zoonose: die Listeriose.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 64, 190 (1957)
24. Flamm, H.: Die Pathogenese der Listeriose, Listeriosen-
Symposium. s. Ziffer 13
25. Gill, D.A.: Vet. J. 87, 60 (1931)
Austral. Vet. J. 89, 258 (1933)
Vet. J. 13, 46 (1937)
zit. n. Flamm, s. Ziffer 23

26. Girard, K.F./Murray, E.G.D.: *Listeria Monocytogenes* as the Cause of Disease in Man and Animals and its Relation to Infectious Mononucleosis from an Etiological and Immunological Aspect, *Am. J. med. Sc.* 343 (1951)
27. Graham, R./Hester, H.R. u. Levine, N.D.: 58th Annual Meeting of the Ohio State Vet. Med. Ass. Jan. 8 (1944)
Science 90, 336 (1939)
J. Inf. Dis. 66, 91 (1940)
Cornell Vet. 30, 97 (1946)
zit. n. Seeliger, s. Ziff. 84
28. Gray, M.L.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag Hartwigks, *Listeriosen Symposium*, s. Ziff. 13
29. Gray, M.L./Singh, Ch. und Thorp, F. jr.: Abort, Totgeburt, früher Tod der Würfe bei Kaninchen durch *Listeria monocytogenes*, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 89, 163 (1955)
zit. n. Flamm, s. Ziffer 24
30. Gray, M.L.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag Seeligers, *Listeriosen Symposium*, s. Ziffer 13
31. Gray, M.L. u. Moore, G.R.: *North. Amer. Vet.* 34, 99 (1953)
zit. n. Flamm, s. Ziffer 24
32. Gray, M.L.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag Flamm's, *Listeriosen Symposium*, s. Ziffer 13
33. Gray, M.L.: *Listeriosis in Animals*, *Listeriosen Symposium*, s. Ziffer 13
34. Gray, M.L.: *Experimental Listeriosis in Pregnant Animals*, *Listeriosen Symposium*, s. Ziffer 13
35. Gray, M.L.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag Potels, *Listeriosen Symposium*, s. Ziffer 13
36. Gray, M.L.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag Pallasches, *Listeriosen Symposium*, s. Ziffer 13
37. Groß, H.: Über Colitoxine,
Zbl. Bact. - Abt. I. Orig. 111, 317 (1929)
38. Großmann, W.: Das Verhalten des *B. coli* im Darm des Meerschweinchens. Diss. München (1952)

39. Grunke, W.: Coli-Infekt (Coli-Bacilliose) des Duodenums,
Klin. Wochenschrift, 39, 1362 (1938)
40. Hagemann, N.-u. Simon, H.: Frühtod oder Frühgeburt durch diaplacentare Listerieninfektion, Geburtsh. u. Frauenheilk. 13, 1089 (1953)
zit. n. Flamm, s. Ziffer 24
41. Hahnefeld, H.: Ergebnisse von Fütterungsversuchen an Tieren mit *Listeria monocytogenes*, "Prophylaxe"
Zschr. f. Mikrobiologie, Epidemiologie, Hygiene u. Sozialhygiene, 1, 164 (1954)
42. Hartwigk, H.: Morphologische u. kulturelle Eigenschaften von *Listeria monocytogenes*, Listerien Symposium, s. Ziffer 13
43. Harvey, P. C. u. Faber, J. E.: J. Bacter. 41, 45 (1941)
zit. n. Seeliger, s. Ziffer 84
44. Henry, B. S.: J. infect. Dis., 52, 403 (1933)
zit. n. Beer, Seffner u. Potel, s. Ziffer 6
45. Hindmarsh, W. L. u. Blumer, C. C.: Aust. Vet. J. 8, 149 (1932)
zit. n. Gray, s. Ziffer 34
46. Julianelle, L. A. u. Morris, M. C.: Am. J. Path. 18, 813 (1942)
zit. n. Seeliger, s. Ziffer 84
47. Juslin, K. E. u. Stenberg, H.: Nagra jämförande försök mellan *Erysipelothrix rhusiopathiae* och *Listeria monocytogenes* isolerade från höns i Finland, Nord. Vet. Med. 6, 457 (1954)
zit. n. Flamm, s. Ziffer 23
48. Kalich, J. u. Merckenschlager, M.: Tierexperimentelle Studien über die Rotlaufpathogenese unter Berücksichtigung der Beifütterung durch Antibiotica, Mhefte. prakt. Tierhk. Stuttgart, 9, 298 (1957)
49. Kauffmann, F.: "Enterobacteriaceae", Ejnar Munksgaard-Verlag, Kopenhagen (1951)
50. Klingenstein, F.: Über die Konstanz des Hämolysevermögens bei Coli-Bazillen, Zbl. Bact. - Abt. I. Orig. 98, 94 (1928)

51. Kitt, Th.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie,
Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart (1949)
52. Line, F.G. u. Cherry, W.B.: J. Amer. Med. -Assoc., 148, 366 (1952)
zit.n. Flamm, s. Ziffer 23
53. Machiavello, A.: Arqu.de.Hig. 12, 105 (1942)
zit.n. Girard, s. Ziffer 26
54. Morris, J.A. u. Norman, M.C.: J. Bact. 59, 313 (1950)
zit.n. Flamm, s. Ziffer 24
55. Morris, M.C. u. Julianelle, L.A.: Amer.J. Ophthalm. 18, 535 (1935)
zit.n. Seeliger, s. Ziffer 84
56. Morris, J.A. u. Norman, M.C.: J. Bact. 69, 110 (1950)
zit.n. Girard, s. Ziffer 26
57. Murray, E.G.D. /Webb, R.A. u. Swann, M.B.R.: J. Path. u. Bacter.,
29, 407 (1926)
zit.n. Seeliger, s. Ziffer 84
58. Nyfeldt, A.: Die Rolle der Listerien bei infektiöser Mononukleo-
se, Listerien-Symposion, s. Ziffer 13
59. Ödegaard, B. /Grelland, R. u. Henriksen, S.D.: Acta Med. -Scand.
142, 231 (1952)
zit.n. Flamm, s. Ziffer 24
60. Özgen, H.: Über Listeria monozytogenes,
Diss. Gießen (1951)
61. Olafson, P.: Listerella Encephalitis, (Circling Disease) of
Sheep, Cattle and Goats. Cornel Vet.
30, 141 (1940)
zit.n. Girard, s. Ziffer 26
62. Oslon, jr. C. /Dunn, L.A. u. Rollins, C.L.: Am. J. Vet. Res. 14, 82 (1953)
zit.n. Seeliger, s. Ziffer 84
63. Ortel: Diskussionsbemerkung zum Vortrag Hartwigs,
Symposion über Listeriosen,
s. Ziffer 13
64. Osebold, J.W. u. Inoye, T.: J. Infect. Dis. 95, 52 (1954)
zit.n. Flamm, s. Ziffer 24

65. Pallaske, G.: Listerella Infektion bei Hühnern in Deutschland;
Berliner-Münchener tierärztl. Wschr. 441 (1941)
66. Pallaske, G.: Pathologische Anatomie der Listeriose besonders
beim Tier. Listeriosen Symposium,
s. Ziffer 13
67. Paul, J.R. u. Bunnell, W.W.: Am. J. med. Sci. 183, 90 (1932)
zit. n. Seeliger, s. Ziffer 84
68. Potel, J.: Die Listeriose beim Menschen,
Listeriosen Symposium, s. Ziffer 13
69. Potel, J.: Wiss. Z. d. M. Luther-Univ. Halle/Wittenberg,
2, 15 (1952/53)
zit. n. Flamm, s. Ziffer 24
70. Potel, J.: Zur Granulomatosis infantiseptica,
Zbl. Bact. -Abt. I. Orig. 158, 329 (1952)
71. Plummer, P.J.G. u. Byrne, J.L.: Listeria monocytogenes in Lemming,
Canad. J. Comp. Med. u. Vet. Sci. 14, 214 (1950)
zit. n. Seeliger, s. Ziffer 84
72. Reiss, H.J.: Verh. Dtsch. Ges. Path. 40. Tgg., Düsseldorf (1956)
54
zit. n. Flamm, s. Ziffer 24
73. Rhoades, H.E. u. Sutherland, A.K.: J. Amer. Vet. Med. Ass. 112,
451 (1948)
zit. n. Olson jr.,
zit. n. Flamm, s. Ziffer 24
74. Rolle, M. u. Mayer, H.: Zur Pathogenese der Listeriose,
Zbl. Bact. -Abt. I. Orig. 166, 479 (1956)
75. Rolle, M.: Veterinär-Hygiene,
29 Manuskript München (1949)
76. Rolle, M.: Die nicht ansteckenden Jungtierkrankheiten,
Tierärztl. Umschau 273 (1950)
- Rolle, M. u. Bonfig: Das Welpensterben. Unser Rassehund,
160 (Juni 1956)
- Rolle, M.: Die Bedeutung des Bact. -Coli für die Krankheits-
entstehung und Gesunderhaltung, Dtsch. tierärztl.
Wschr. 59, 81 (1952)

77. Rolle, M. u. Kalich, J.: Zur Diagnose der toxischen Coli-Keime durch Agglutination der Sperma-Zellen, Münch. Med. Wschr. 20, 579 (1954)
78. Rolle, M.: Mikrobiologie und allgemeine Seuchenlehre, Enke-Verlag, Stuttgart (1949)
79. Schellner, H. u. Rauscher, W.: Leukopenie als diagnost. Hilfsmittel bei Schweinepest, Berliner Münchner tierärztl. Wschr. 69, 145 (1956)
80. Schermer, S.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere, J. A. Barth, Leipzig (1954)
81. Schoop, G.: Metritis infectiosa tragender Angorahäsinnen, Dtsch. tierärztl. Wschr. 42 (1946)
82. Schilling, V.: Das Blutbild und seine klin. Verwertung, Fischer-Verlag, Jena (1933)
83. Scheunert, A. u. Trautmann, A.: Lehrbuch der Veterinärphysiologie, Paul Parey-Verlag, Berlin (1951)
84. Seeliger, H.: Die Listeriose, J. A. Barth-Verlag, Leipzig (1955)
85. Seeliger, H.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag Hartwigks, Listeriosen Symposium, s. Ziffer 13
86. Seeliger, H.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag Pallaskes, Listeriosen Symposium, s. Ziffer 13
87. Smith, E. M. / Gray, M. L. u. Thorp jr., F.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 94, 162 (1957)
zit. n. Gray, s. Ziffer 33
88. Staib, F.: Die bakteriologische Untersuchung des Kotes, Diss. München (1952)
89. Stanley, N. F.: Austral. J. Exp. Biol. a. Med. 27, 123 (1949)
zit. n. Seeliger, s. Ziffer 84
90. Stenberg, H. u. Hammäinen, T.: Über die Resistenz der Listeria monocytogenes gegen Kochsalz- und Wärmeeinwirkung bei Versuchen in vitro u. über die bei weißen Mäusen experimentell hervorgerufene Monocytose
zit. n. Flamm, s. Ziffer 23

91. Suchanova, M. u. Patocka, F.: Versuch um die L-Formen-Bildung bei *Listeria monocytogenes*, Emi, VI 3, 133 (1957)
92. Traub, E.: Über eine mit *Listerella* ähnlichen Bakterien vergesellschaftete Meningo-Encephalomyelitis der Kaninchen, Zbl. Bact. -Abt. I. Orig. 149, 38 (1943)
93. Ulsen, F. W. van: Briefl. Mitt. an Flamm vom 19.9.1955 u. 15.10. 1955,
zit. n. Flamm, s. Ziffer 23
94. Urbach, H. u. Schabinsky, G.: Zschr. Hyg., Leipzig 141, 239 (1955)
zit. n. Flamm, s. Ziffer 24
95. Vacek, R. u. Benda, R.: Pediatr. Listy, 9, 107 (1954)
zit. n. Flamm, s. Ziffer 24
96. Weidenmüller, H.: Listerienfunde beim Wild, Mhefte. prakt. Tierhk., Stuttgart 10, 66 (1958)
97. Wenkebach, G. K.: Vortrag auf dem 6. Int. Mikrobiologen-Kongreß in Rom, Sept. (1953)
Riassunti, Bd. II 406, Nr. 669 (1953)
zit. n. Seeliger, s. Ziffer 84
98. Wirth, D.: Grundlagen einer klin. Hämatologie der Haustiere, Urban u. Schwarzenberg, Wien 2 (1950)
99. Wramby, G. O.: Scand. Vet. -tidskr. 34, 278 (1944)
zit. n. Stockton, J. J., et al.
ref. n. Flamm, s. Ziffer 23
100. Zeller, M. u. Mayer, H.: Feststellung von *Listeria monocytogenes* bei Schweinepest, Berliner Münchner tierärztl. Wschr., 14, 302 (1957)

Zum Abschluß der vorliegenden Arbeit gestatte
ich mir, dem Leiter der Bayer. Landesanstalt
für Tierseuchenbekämpfung in Schleißheim,

Herrn Professor Dr. H. Schellner

für die Überlassung des Themas und für die groß-
zügigen Arbeitsmöglichkeiten zur Durchführung
der Versuche meinen herzlichsten Dank auszuspre-
chen.

Ferner gebührt mein Dank

Herrn Reg. Vet. Rat Dr. Weidenmüller

für die wertvollen, aus seiner großen Erfahrung
gegebenen Ratschläge zur praktischen Durchfüh-
rung der Versuche und für seine Hinweise bei der
Abfassung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 13. Februar 1928 wurde ich als Sohn des Schneidemeisters Hermann Laymann und seiner Ehefrau Katharina, geb. Brake in Attendorn in Westfalen geboren. Ab Ostern 1934 besuchte ich die dortige Volksschule. 1937 starb mein Vater. - Von 1939 bis Ende 1943 war ich Schüler der dortigen Oberschule für Jungen. Von Januar bis Dezember 1944 wurde ich als Luftwaffenhelfer einberufen. Nach Ableistung des Reichsarbeitsdienstes und kurzem Fronteinsatz bei der damaligen deutschen Wehrmacht bis zum Kriegsende besuchte ich ab Januar 1946 wieder das Attendorfer human. Gymnasium im Aufbau und bestand im März 1949 die Reifeprüfung. Von Sommersemester 1949 bis einschließlich Sommersemester 1951 war ich an der Philosophisch-Theologischen Akademie in Paderborn immatrikuliert. Nach längerer Krankheit wandte ich mich im Wintersemester 1952/53 dem Studium der Tiermedizin und nach bestandener tierärztlicher Vorprüfung auch dem Studium der Human-Medizin zu, in der ich das Physikum ablegte.

Nach bestandener tierärztlicher Prüfung im Januar 1958 war ich bis Oktober des gleichen Jahres mit der Anfertigung vorliegender Dissertation beschäftigt.

